Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

Umwandlung von Testosteron zu DHT, Androstandiol und Δ4-Androstendion im foetalen Hypothalamus, Cerebrum und Cerebellum

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
GERD BÖNNER
aus Stuttgart

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536516_0010

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

Umwandlung von Testosteron zu DHT, Androstandiol und Δ4-Androstendion im foetalen Hypothalamus, Cerebrum und Cerebellum

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
GERD BÖNNER
aus Stuttgart

1979

Dekan:	Professor Dr. H. Heimann
Berichterstatter:	Professor Dr. A. E. Schindler
	(Professor Dr. H. A. Hirsch)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

SOFORTDRUCK H. G. VOGLER TÜBINGEN

meinen Eltern

I N H A L T

		Seite
	Einleitung	1
I.	Testosteron - Physiologische Bedeutung und Stoffwechsel	
	1. Testosteron - ein Botenstoff	2
	2. Physiologische Bedeutung von Testosteron	3
	2.1. Pränatale Phase der Entwicklung beim männlichen Foeten	3
	2.2. Präpubertale Entwicklungsphase beim männlichen Kind	4
	2.3. Pubertät	4
	2.4. Bedeutung von Testosteron beim Mann	5
	2.5. Klimakterium und Senium	5
	3.1. Regulation des Testosteronspiegels beim Mann	6
	3.2. ICSH - Wirkung bei der Frau	8
	4. Der Stoffwechsel des Testosteron	
	4.1. Strukturformel und Nomenklatur der Steroide	10
	4.2. Der Syntheseweg der Androgene	12
	4.3. Periphere Regelmechanismen der Testosteronwirkung	14
	4.4. Peripherer Stoffwechsel von Testosteron	15
	4.5. Abbau	17
	4.6. Zusammenfassendes Stoffwechelschema	18

Seite

II A. Das Konzept der hormonellen Differenzierung des Neuroendokrinum bei Tieren

1. Hormonelle Differenzierung der Sexualorgane 19

2. Hormonelle Differenzierung auch des Neuroendokrinum 20

3. Geschlechtsspezifische Leistungen des Neuroendokrinum 20

4. Die Prägung durch Hormone als Grundlage der neuroendokrinen Differenzierung 21

5. Experimente zur geschlechtsspezifischen Gonadotropinsekretion 22

6. Interpretation und Zusammenfassung 23

7. Experimente zum geschlechtsspezifischen Sexualverhalten 25

8. Interpretation 27

9. Die morphologischen Äquivalente der neuroendokrinen Differenzierung 28

10. Zusammenfassung 33

11. Testosteronmetabolismus in neuroendokrinen Geweben 35

11.1. DHT 37

11.2. Δ-4-Androstendion 41

11.3. Östrogene 43

12. Zelluläre Wirkung von Testosteron im Neuroendokrinum 47

13. Warum ein Praehormonsystem? 51

14. Zusammenfassung von II A 52

II B. Sexuelle Differenzierung neuroendokriner Gewebe unter Testosteroneinfluß auch beim Menschen (?)

1. Testosteronproduktion bei Foeten 54

2. Einflüsse von foetaler Androgenexposition bzw. Androgenresistenz auf das Neuroendokrinum 57

Seite

2.1. Gonadotropinsekretionsmuster bei AGS-Mädchen 57

2.2. Psychosexuelles Verhalten 58

2.3. Einsetzen der Pubertät 59

2.4. Testiculäre Feminisierung 59

3. Testosteronmetabolismus im foetalen Neuroendokrinum

3.1. 5α-Reduzierung zu DHT 60

3.2. Aromatisierung zu Östrogenen 61

4. Zusammenfassung 65

III. Zielsetzung dieser Arbeit 66

IV. Untersuchungen

1. Vorbemerkung 67

2. Materialien 67

3. Liste der untersuchten Foeten mit kurzgefaßten Indikationen 70

4. Vorbereitung der Versuche 73

5. Inkubation 73

6. Interner Standard 74

7. Extraktion und Kaltstandard 74

8. Acetylierung 75

9. Dünnschichtchromatographie 76

10. Entnahme des 1/20 78

11. Kristallisation zur konstanten H3/C14 Aktivität 78

12. Berechnung der Umwandlungsrate 79

13. Spezifität der Methode 82

		Seite
V.	Resultate	83
1.	DHT	84
2.	Androstandiol	99
3.	Δ 4-Androstendion	111
VI.	Diskussion der Ergebnisse	124
VII.	Zusammenfassung	131
VIII.	Literatur	134
	Dank	142
	Lebenslauf	143

Einleitung

In der vorliegenden Arbeit wurde mit der Doppelisotopenmethode die Umwandlungsrate des Androgens Testosteron zu DHT (5α Androstan-3on-17β ol) Androstandiol (5α Androstan- 3β 17β -ol) und Δ4-Androsten-3,17 dion im foetalen Hypothalamus, Cerebrum und Cerebellum untersucht. Nachdem in den letzten Jahren vermehrt Ergebnisse von Tierversuchen veröffentlicht wurden, die sich mit der Rolle verschiedener Androgene und Östrogene bei der sexuellen Differenzierung des Neuroendokrinum befassen, versucht die neuere Forschung, diese Ergebnisse für die Gegebenheiten beim Menschen fruchtbar zu machen. Einen kleinen Ausschnitt für ein zu entwickelndes Konzept der neuroendokrinen Differenzierung beim menschlichen Foeten mag diese Arbeit liefern. Ihre Ergebnisse werden im Zusammenhang mit schon bekannten Ergebnissen diskutiert werden. Ferner wird in den Kapiteln I, IIA und B zusammenfassend über die Rolle der Androgene beim Menschen im Allgemeinen und - soweit bekannt - für die sexuelle Differenzierung des Neuroendokrinum bei bestimmten Tierspezies und beim Menschen referiert werden.

I. Testosteron - Physiologische Bedeutung und Stoffwechsel beim Menschen

1. T e s t o s t e r o n - ein B o t e n s t o f f

Testosteron (T) ist ein Hormon, ein Botenstoff also, und hat als solches die Aufgabe, im Körper ablaufende physiologische Prozesse zu koordinieren. In den meisten Fällen geschieht dies dadurch, daß das Hormon von den Zellen einer oder mehrerer endokrinen(r) Drüse(n) (im Falle des T sind das die Leydig-Zellen der Hoden, die Nebennierenrinde, das Ovar und die Placenta) gebildet und dann ans Blut abgegeben wird. Im Blut werden die Hormone z.T. in freier Form, z.T. an Oberflächenstrukturen von Erythrocytenmembranen gebunden oder mit Hilfe von Trägerproteinen transportiert. Für T z.B. steht das spez. Transportprotein TBG (Testosteron-bindendes β Globulin) zur Verfügung. In den Zellen des bzw. der Zielorgane (im Falle des T sind dies u.a. Hoden, Samenstrang und Anhangsgebilde, Haut und Anhangsgebilde, Skelettsystem und bestimmte Hirnregionen) werden dann entweder durch Abrufen genetisch vorgegebener Informationen und/oder durch Induktion der Bildung von cAMP, das als Multiplikator und sogen. "second messenger" fungiert, physiologische Prozesse dieser Organe entweder angeregt oder unterdrückt. Als Beispiel diene die Anregung der Sekretproduktion in Samenbläschen und Prostata durch T.

Dabei wirken die Hormone in geringsten Konzentrationen, und nicht immer ist das von der endokrinen Drüse ans Blut abgegebene Hormon das wirkende Agens, sondern - wie bei T - nur die Transportform, die in den Zellen des Zielorgans erst noch in die physiologisch wirksame Form übergeführt werden muß.

Die durch das Hormon beeinflußten physiologischen Prozesse wirken nun wiederum auf die Hormonproduktion ein (meist im hemmenden Sinne), so daß über diesen Rückkopplungseffekt (feed-back) ein geschlossener Regelkreis entsteht. Gleichzeitig oder als Alternative hierzu kann der im Blut aktuell vorhandene Hormonspiegel die weitere Hormonproduktion fördernd oder hemmend beeinflussen.

2. Physiologische Bedeutung des Testosteron

Am besten bekannt, da am leichtesten dem Experiment und der Beobachtung zugänglich, sind die Makrowirkungen von T, die sich als Endergebnis einer Unzahl von Stoffwechselschritten im zellulären Bereich, sog. Mikrowirkungen, ergeben. Und hier waren es wiederum die Überproduktions- und Mangelzustände, die zuerst den Blick auf das verantwortliche Hormon lenkten.

Für das Testosteron liessen sich dabei folgende Wirkungen sichern (59, 112, 152, 153):

2.1. Praenatale Phase der Entwicklung beim männlichen Foeten (genaueres s. Kap. IIB)

1. Differenzierung der Wolffschen Gänge zu den inneren Geschlechtswegen
2. Ausbildung der akzessorischen Geschlechtsdrüsen (Prostata und vesicula seminalis)

3. Ausbildung von männlichen äußeren Genitalien

4. Differenzierung des Neuroendokrinum in der intrauterinen Organisationsphase in Richtung auf männliche Funktionalität im späteren Leben.
   Ferner Herausbildung des männlichen Sexualzentrums, d.h. zentralnervöser Strukturen für das männliche Sexualverhalten.

5. Männliche Differenzierung der Milchdrüsen.

2.2. Praepubertale Entwicklungsphase beim männlichen Kind

1. Reifung des Hodengewebes, der Prostata und des Samenbläschens (59),

2. Anabole Wirkung auf Allgemeinstoffwechsel, d.h. Lenkung des Stoffwechsels in Richtung Aufbau, bes. Proteinsynthese (59, 159)

2.3. Pubertät

1. Einleitung der Pubertät: Nachdem während der Kindheit immer etwa gleichbleibend niedrige T - Spiegel gemessen werden, kommt es kurz vor dem Einsetzen der Pubertät zu einem plötzlichen, starken T-Schub. Dieser wird mit dem Wegfall der hemmenden Einflüsse der Zirbeldrüse (Corpus pineale) auf die Gonadotropinproduzierenden Zentren des Hypothalamus erklärt, denn bei frühzeitiger Zerstörung dieses Organs entwickelt sich eine Pubertas praecox (59).

2. Zusammen mit ICSH Induktion der Spermiogenese (59).

3. Prostata und Samenblase werden zur Sekretion angeregt (153).

4. Entwicklung des männlichen Behaarungstyps und Körperbaus, Induktion des Stimmwechsels und weiterer sekundärer Geschlechtsmerkmale des Mannes.

5. Pubertärer Wachstumsschub, Knochenreifung und Schluß der Epiphysenfugen (59).

6. Männliches Sexualverhalten, Libido und Potenz werden gefördert.

2.4. Bedeutung von T beim erwachsenen Mann

1. Mitverantwortlich für die Aufrechterhaltung der Fortpflanzungsfunktion (Spermiogenese, Produktion und Zusammensetzung des Spermioplasmas (45, 140, 153)

2. Anabole Stoffwechselwirkung (59)

3. Veränderung der Lipoproteid-Zusammensetzung des Serums (136)

4. Aufrechterhaltung der normalen Knochenstruktur (zusammen mit anderen Hormonen) (59,152.153)

5. Förderung von Libido und Potenz (87)

6. Bei entsprechend vorhandenen Erbanlagen kann T zur Ausbildung der sog. androgenen Alopezie führen (76)

7. Enzymsysteme mit proteolytischer Aktivität werden im Jejunum angeregt (59)

8. Zunahme der fibrinolytischen Aktivität des Plasmas durch T und einer Reihe seiner Derivate (59)

2.5. Bedeutung von T für Klimakterium und Senium beim Mann

Ab dem 60. Lebensjahr findet sich ein deutlich verminderter T-Plasma-Spiegel. Dieser ist zunächst zurückzuführen auf eine gesunkene Hormonproduktion der Hoden (Hodeninvolution). Ferner steigt die relative Plasmabindungskapatität für T an, was einer weiteren "Inaktivierung" entspricht. Zudem kommt es offenbar auf zellulärem Niveau zu Verstoffwechslung zu inaktiven Formen: Anstelle des hormonell aktiven

5α-Androstandiols fällt das inaktive 5ß Diol an (59). Infolge der geringeren Stimulation durch T können die unter D genannten Körperfunktionen und physiologischen Vorgänge nicht mehr in vollem Umfang wahrgenommen werden.

3.1. Regulation des Teststeronspiegels beim Mann (59,152,153)

Um die im Körper ablaufenden physiologischen Prozesse koordinieren zu können, muß die Produktionsrate von T auf den von der Körperperipherie benötigten Bedarf abgestellt werden. Hierzu bedarf es einer Rückmeldung von den peripheren Zielorganen an den Produktionsort. In der Physiologie werden zur Beschreibung solcher Rückkopplungs- und Steuermechanismen Regelkreismodelle verwendet. Der Regelkreis zur Kontrolle der T-Wirkung sei im folgenden kurz beschrieben. Dabei kommt es auf höchste Präzision an, da Hormone in geringsten Mengen wirkende, hochpotente Stoffe sind.

Die Produktionsrate von T bzw. der davon abhängige Plasma-T-Spiegel ist in den Regelkreis als Regelgröße eingeschaltet. Der Sollwert dieser Regelgröße läßt sich aber nach oben oder unten verstellen, wird aber auf diesem Niveau konstant gehalten. Ein Beispiel für diesen Vorgang, den man Steuerung nennt, bietet die oben beschriebene Tatsache, daß der Regelkreis vor der Pubertät auf einem wesentlich niedrigeren Niveau arbeitet als postpubertär.

Ein weiteres wesentliches Element eines Regelkreises ist der Regler. Dieser hat die Aufgabe, den Istwert eines Systems, in diesem Fall der aktuell gemessene Plasma-T-Spiegel, auf den vorgesehenen Sollwert hin zu verändern. Lokalisiert ist dieser Regler im Hypothalamus, dort wiederum in verschiedenen Kerngebieten, die noch nicht alle genau lokalisiert sind. Auch extrahypothalamische Kerngebiete sollen dem Regler zugehören.

An einem Regler lassen sich Fühler, Messwerk und Stellglied unterscheiden (137).

Dem Fühler und dem Messwerk kommt die Aufgabe zu, die aktuelle Konzentration an freiem T zu messen. Das an TBßG gebundene T wird von der Messung nicht erfaßt.

Als Stellglied wird der Korrekturmechanismus bezeichnet, der eine Änderung des I stwertes zum Sollwert hin bewirkt. Betrachtet man den Regelkreis des T, setzt sich das Stellglied aus einer ganzen Kette von Mechanismen zusammen, deren letztes Glied dann die jeweils erwünschte Änderung der T-Produktion bewirkt.(s.Abb I.1.)

Seinen regulierenden Einfluß auf die Regelgröße, den Spiegel des freien T im Serum, übt das Stellglied durch Eingriffe in die T-Produktion der Leydigschen Zwischenzellen aus. Der limitierende Schnitt für die T-Produktion ist die Hydroxilierung des Cholesterins. ICSH wirkt auf diesen Schnitt in förderndem Sinne ein, indem das genetische Material dieser Zellen zu vermehrter Produktion des die Hydroxilierung durchführenden Enzymes veranlaßt wird (153). Da der Hoden nicht in der Lage ist, T zu speichern (153), wird das gebildete T sofort ans Blut abgegeben, wo es zum größten Teil an TBßG gebunden wird, zum kleineren Teil als freies T unmittelbar am Zielorgan wirken kann. Die Höhe des freien T-Spiegels ist aber wiederum der Wert, der von den Rezeptoren im Hypothalamus (s.o.) gemessen und mit dem Ist-Wert verglichen wird. Er ist neben der T-Produktionsrate auch noch von der Menge an vorhandenem TBßG abhängig.
Es sei noch erwähnt, daß innerhalb dieses Regelkreises noch ein weiterer, kürzer greifender Rückkopplungsmechanismus besteht, der quasi zur Feineinstellung dient. Und zwar besitzt die Hypophyse wahrscheinlich ebenfalls einen Regler, dessen Fühler auf T ansprechen, dessen Stellglied aber ebenfalls ICSH ist (153)

3.2. ICSH-Wirkung bei der Frau

Bei der Frau beeinflußt ICSH eine andere Regelgröße. Hier sind es die Thekazellen des Ovars, die zur Proliferation und zur Östrogenproduktion angeregt werden.
Im Gegensatz zum männlichen Sexualhormon wirkt der dann erhöhte Östrogenspiegel nicht nur suprimierend, sondern auch anregend auf die ICSH-Produktion zurück, einen Vorgang, den man positive Rückkopplung nennt. Gedrosselt wird die ICSH-Produktion dann durch das verstärkt in der 2. Hälfte des Zyklus im Gelbkörper gebildeten Progesteron, so daß sich auch hier ein zwar wesentlich komplizierter, aber ebenfalls geschlossener Regelkreis bildet. Der Regler ist dabei genauso aufgebaut wie beim Mann beschrieben, nur kommt noch ein den Zyklus steuerndes zyklisches Zentrum dazu (s.u.). (80, 76, 137)

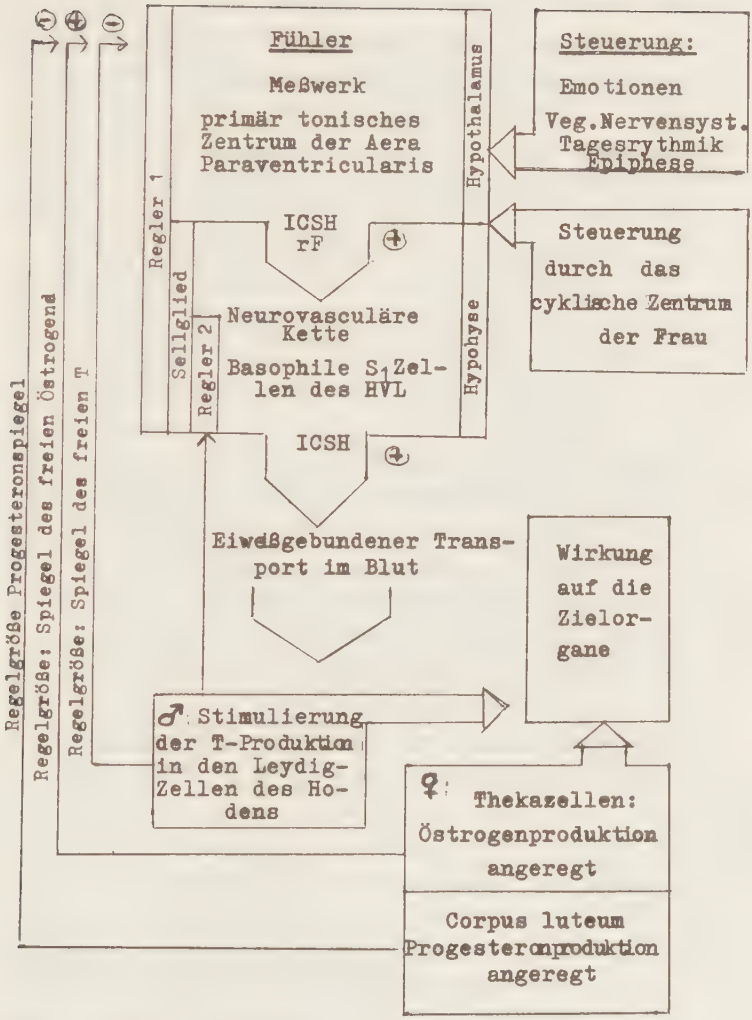
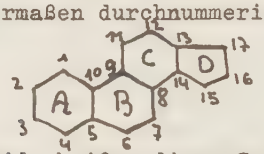


Abb. I.1.
Der Regelkreis der Testosteron- und Östrogenproduktion

4. Der Stoffwechsel des Testosteron

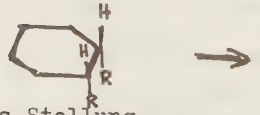
4.1. Strukturformel und Nomenklatur der Steroide (30)

Von der chemischen Struktur her gehört T in die Klasse der Steroidhormone. Steroide lassen sich allesamt als Abkömmlinge des Steran auffassen. Dies ist ein alizyklischer, gesättigter Kohlenwasserstoff (keine Doppelbildung, kein aromatischer Ring) mit drei sechser und einem fünfer Ring und damit insgesamt 17 C-Atomen, die folgendermaßen durchnummeriert sind: (Abb.I.2)

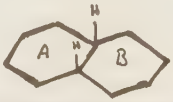


nach (69)

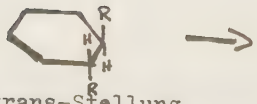
Steroide heißen diese Substanzen, weil die Ringe und Substituenten in verschiedener räumlicher (sterischer) Verknüpfung auftreten können (Isomerie). Zwei aromatische Ringe können räumlich entweder in cis oder trans-Stellung zueinander stehen. Dabei muß man sich bei der cis-Stellung die sich zum Ring vereinigenden Substituenten auf derselben Seite der Ringebene des Ausgangsringes vorstellen, bei der Trans-Konfiguration jenseitig davon (nach 69): (Abb. I.3)



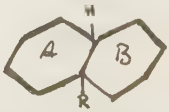
cis-Stellung



cis-Verknüpfung zweier Ringe nach Ringschluß der beiden Reste R

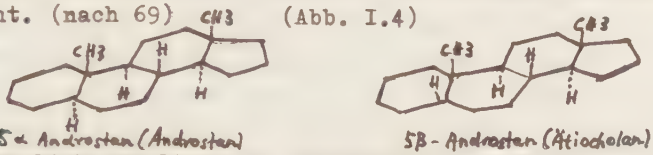


trans-Stellung



trans-Verknüpfung zweier Ringe nach Ringschluß der beiden Reste R

Da im Sterangerüst 4 Ringe miteinander verknüpft sind, wären theoretisch mehrere cis-trans-Isomerien denkbar. Praktisch sind aber bei allen natürlich vorkommenden Steranabkömmlingen die Ringe BC und CD jeweils trans-verknüpft, nur zwischen den Ringen A und B kommt cis-trans-Isomerie vor. Der Grundkörper der trans Verknüpfung wird Androstan, der der cis-Verknüpfung Ätiocholan genannt. (nach 69) (Abb. I.4)



Die räumliche Stellung der Substituenten und H-Atome an den Verknüpfungsstellen wird vereinbarungsgemäß auf die Stellung der Methylgruppe am C-Atom 10 bezogen (bei nahezu allen natürlich vorkommenden Steroiden sind die Substituenten an C_{10} und C_{13} Methylgruppen). Man spricht von ß-Stellung eines Substituenten, dieser in cis-Stellung zu dieser Methylgruppe steht, andernfalls von α-Stellung. Bei der graphischen Darstellung werden in α-Stellung stehende Substituenten nach unten und mit einer punktierten Valenz dargestellt, ß-Substituenten n ach oben und mit ausgezogenem Valenzstrich.

Aus diesem Grunde läßt sich die trans-Stellung des Androstans, im Gegensatz zur cis-Stellung des Ätiocholans, nomenklatorisch auch unmißverständlich durch die Bezeichnung 5ß Androstan für dieses und 5 α Androstan für jenes ausdrücken. Vom 5 α und 5ß Androstan leiten sich die natürlich vorkommenden Steroide dadurch ab, daß in das Ringsystem Doppelbindungen eingebracht werden oder an die Stelle der H-Atome Substituenten treten. Diese sind meist an die Methylgruppe von C_{17} geknüpft, so daß aus dem C_{17} Körper des Sterans (ohne Substituenten) C_{18} Körper (z.B. Östradiol) C_{19} Körper (z.B. Testosteron) C_{21} Körper (z.B. Progesteron, Corticoide) entstehen.

4.2. Der Syntheseweg der Androgene (152, 153)

Die Androgene, ob sie nun in der Nebenniere, im Ovar, in der Placenta oder im Hoden entstehen, werden alle nach dem gleichen Syntheseschema aus Acetat über das Zwischenprodukt Cholesterin hergestellt. Zum geringen Teil wird auch im Blut zirkulierendes freies Cholesterin herangezogen. Wesentlichstes Intermediärprodukt ist das Progesteron, aus dem, je nach vorliegendem Enzymmuster Corticosteroide, Androgene und/oder Östrogene gebildet werden. Das nach Organen verschiedene Enzymmuster der einzelnen Zellen ist also letzten Endes verantwortlich für die unterschiedlichen Sekretionsmuster dieser Organe.

So werden im Hoden in geringen Mengen weibliche, im Ovar männliche Sexualhormone hergestellt, denn diese sind trotz völlig unterschiedlicher, z.T. entgegengesetzter Wirkung chemisch eng miteinander verwandt und gehen z.T. auseinander hervor.

Der Syntheseweg umfaßt folgende Stationen (59,153),
nur die wichtigsten sind verzeichnet:

Acetat → Malonsäure → Farnesylpyrophosphat → Squalen →
→ Lanosterol → Zymosterol → Desmosterol →

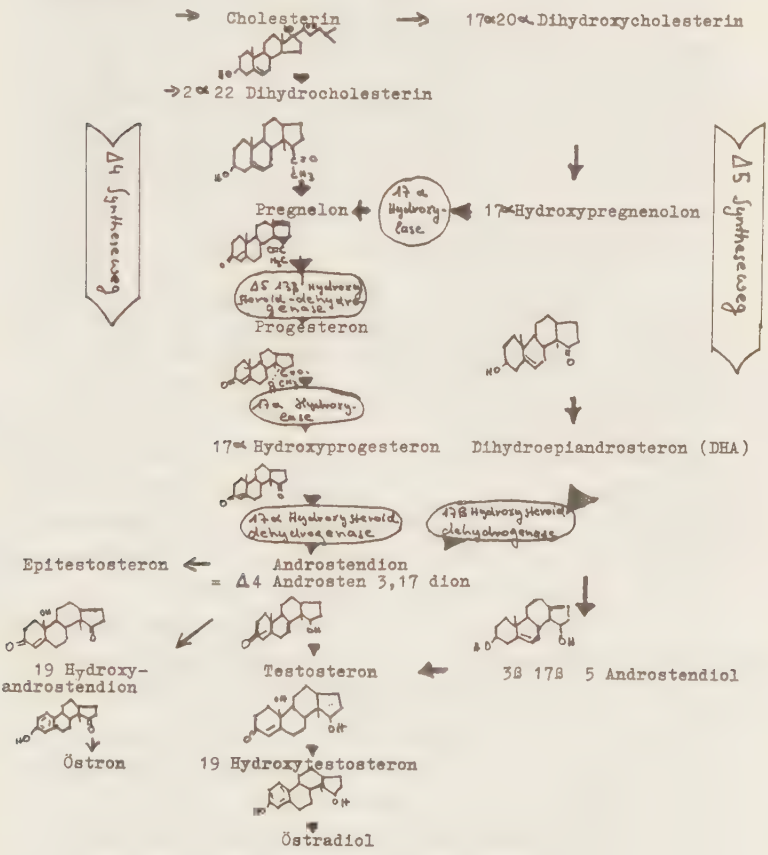


Abb. I.3.: Syntheseweg und Metabolismus der wichtigsten Androgene

4.3. Periphere Regelmechanismen der T-Wirkung (152,153)

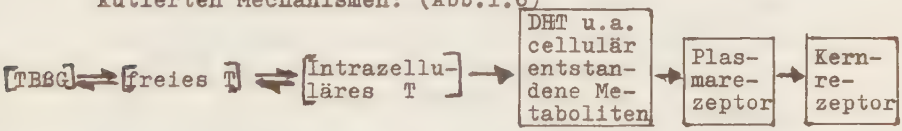
Das von den Hoden hauptsächlich gebildete Androgen Testosteron ist garnicht die an den meisten Zielorganen hauptsächlich wirkende Substanz, sondern nur die Transportform der androgenen Aktivität, die intrazellär in die wirksame Form übergeführt wird. T wird im Serum nur zum geringen Teil als freies T transportiert (beim Mann etwa 35%) (153), der größte Teil wird an Transporteiweiß gebunden transportiert. Mit Hilfe dieses Globulins TBßG (Testosteron bindendes ß Globulin) kann die pefiphere T-Wirkung ebenfalls kontrolliert werden. Denn vom Serum in die Zellen gelangen kann nur das freie T. Gebundenes T, freies T und intracelluläres T stehen dabei in einem Gleichgewicht, dessen Lage u.a. stark von der vorhandenen Menge TBßG abhängig ist. Eine Erhöhung des TBßG verschiebt das Gleichgewicht hin zum gebundenen T.

Testosteron hat nun einen fördernden Einfluß auf die TBßG Produktion und die Leber, Östrogen einen bremsenden. Dadurch läßt sich bei einer überschießenden T-Produktion durch Erhöhung der Bindungskapazität des Plasmas ein Teil des freien, wirksamen T wieder abfangen. Der im Vergleich zum Mann höhere Östrogen- und niedrigere T-Spiegel der Frau hat eine höhere Bindungskapazität für T zur Folge. Diese beträgt 1,42 ng/100 ml, bei Graviden sogar 10,91 ng/100 ml, beim Mann hingegen nur 0,49 ng/100 ml (153).

Diese Regulation über das TBßG zeigt, daß nicht allein die Hormonproduktion mit ihrer zentralen Steuerung und ihren vielfachen Rückkopplungsmechanismen für die Kontrolle der Hormonwirkung verantwortlich ist, sondern auch die Körperperepherie und die Zielorgane selbst greifen in diesen Vor-

gang ein. Einige weitere periphere Regulationsmechanismen seien noch genannt (nach Husmann, 59).

Einmal läßt sich auch durch Änderung der peripheren Durchblutung des Zielorganes Einfluß auf dessen Hormonaufnahme nehmen. Auch der Durchtritt von T durch die Zellmembran kann durch einen zellulären Rückkopplungsmechanismus beeinflußt werden, des weiteren sein Umbau im Cytoplasma und der Transport der Umbauprodukte in den Zellkern. Dies ist denkbar durch Einflußnahme auf die beteiligten Enzyme und Cofaktoren sowie auf die beteiligten Rezeptorproteine. Allerdings muß gesagt werden, daß die peripheren Regulationsmechanismen noch sehr ungenügend erforscht sind.
Folgendes Schema gibt eine Übersicht über die diskutierten Mechanismen: (Abb.I.6)



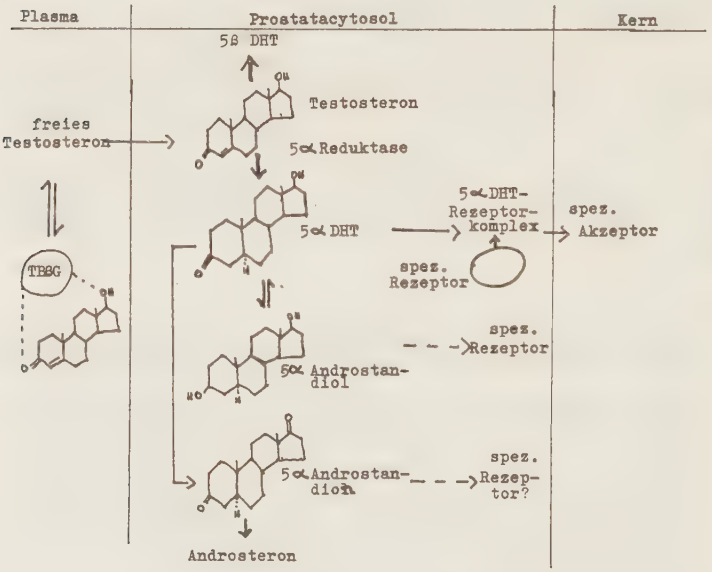
4.4. Der periphere Stoffwechsel von T in den "target cells"

Obiges Schema gibt bereits einen Überblick über die peripheren, eigentlich wirksamen Umbauprodukte von T. T wird zunächst einmal durch die 5α-Reduktase zum 5α DHT reduziert. Weitere wichtige intrazelluläre entstehende Androgene sind 5α Androstan 3,17 diol (5α A-diol) und 5α Androstan 3,17-dion (5α A-dion). Diese und einige andere Metaboliten werden an spezifische Rezeptorproteine des Plasmas gekoppelt und in den Kern transportiert, wo sie auf die entsprechenden Gene einwirken können (s.o.). Die verschiedenen Metaboliten sind in ihrer Wirkung auf die Ziel-

organe keinesfalls alle identisch. So hat 5 ∝ DHT in der Prostata vorwiegend einen hyperplasminogenen Effekt, während 5 ∝ A-diol und 5 ∝ A-dion metabolische Wirkung zeitigen.

Auch ist die Aktivität der beteiligten Enzyme, vor allem der 5 ∝ Reduktase in den verschiedenen Zielorganen unterschiedlich. Im Zielorgan muß also ein genau abgestimmtes Zusammenwirken zwischen den Enzymen, die die Metaboliten erzeugen, und der Konzentration der Rezeptormoleküle bestehen, um den gewünschten Effekt zu erzielen.

Hier eine graphische Darstellung des peripheren T-Stoffwechsels (nach 152): (Abb. I.7)

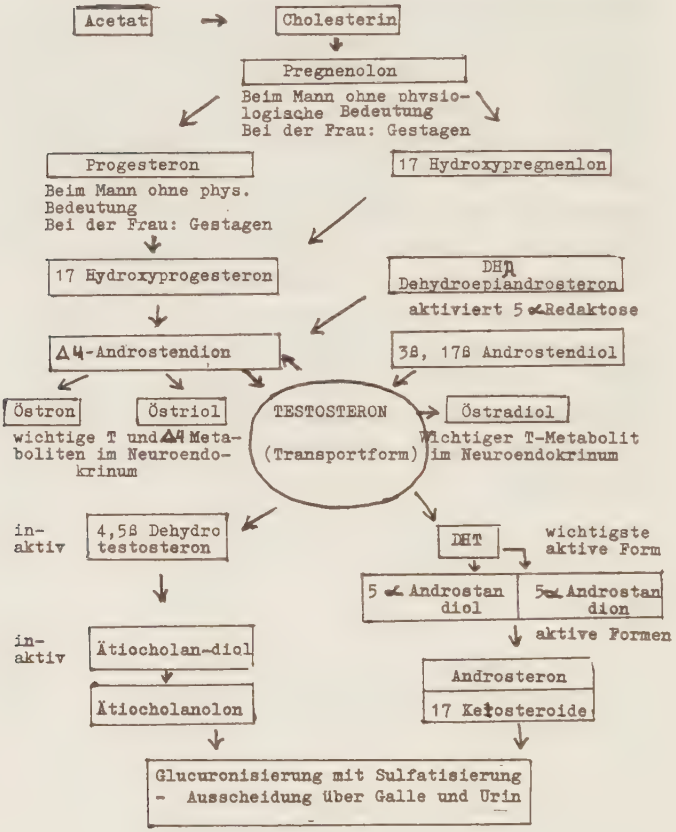


Ein kurzer Abriß über die Wirkung der Metaboliten ist am Schluß dieses Kapitels gegeben.

4.5. Abbau von T und seinen Metaboliten (152, 153)

Dieser erfolgt nahezu ausschließlich in der Leber und führt zu gallen- und nierengängigen und damit ausscheidbaren Produkten. Die Stoffwechselschritte erfolgen parallel zu denen in den target-cells mit dem Unterschied, daß die Zwischenprodukte vorwiegend in der 5ß Konfiguration vorliegen und somit kaum Androgenaktivität aufweisen. Im wesentlichen sind dies 5α und 5 ß Androstendiol, in die 5 - 8% des gebildeten T übergeführt werden und die 17 Ketosteroide Ätiocholanolon und Androsteron (25 - 45%). Die Ausscheidung in Form von T Sulfat und T Glucuronid (entstanden durch Konjugation in der Leber und im Dünndarm) fällt demgegenüber kaum ins Gewicht, ebenso Umwandlung und Ausscheidung als Östrogen.

4.6. Zusammenfassendes Schema der wichtigsten Stationen des T-Stoffwechsels und ihre physiologische Bedeutung (nach 59,153) (Abb. I.8)



II A. Das Konzept der hormonellen Differenzierung des des Neuroendokrinum bei Tieren

1. Hormonelle Differenzierung der Sexualorgane

Aus "Experimenten der Natur", so beim adrenogenitalen Syndrom bzw. beim androgeninduzierten Pseudohermaphrodismus des Mädchens, bei denen der ♀ Foet unter starkem Androgeneinfluß steht, bzw. beim Syndrom der testiculären Feminisierung des Knaben, bei dem die Zielorgane nicht auf T ansprechen, hatte man schon früher die Schlüsse gezogen, daß die Entwicklung der Genitalanlagen in männliche oder weibliche Richtung nicht aus sich heraus, durch eigenständig induzierte Genaktivität entsteht, sondern daß die Entwicklung durch unterschiedliche Genaktivierung unter Sexualhormoneinfluß geschieht.
Nach heutigem Verständnis (79) entwickeln sich die Gonadenanlagen ab der 7. Woche (79, 63) zu Testes und Ovarien, das gonadale Geschlecht wird nur durch Fehlen oder Vorhandensein eines Y-Chromosoms festgelegt (79).
Die Differenzierung der inneren Geschlechtswege geschieht nun so, daß unter dem Einfluß von T der Hoden eine Entwicklung des Wolffschen Ganges zu Nebenhoden, Samenstrang und Samenbläschen (137) stattfindet.
Ebenfalls unter T-Einfluß entwickelt sich der Sinus und das Tuberculum urogenitalis zu Prostata und z.T. äußerem Genitale (137).
Interessanterweise ergaben Experimente an tierischen (165) und menschlichen (18, 137) Foeten, daß für die Differenzierung des Wolffschen Ganges T direkt der entscheidende Faktor ist, während Sinus und Tuberculum urogenitalis DHT, intracellulär entstanden aus T, als Agens benötigen (164). Ab der 20. Woche ist

die Differenzierung der inneren und äußeren Geschlechtsorgane dann im wesentlichen abgeschlossen (63).

2. Hormonelle Differenzierung auch des Neuroendokrinum

Nicht nur im äußeren und inneren Genitale findet der Geschlechtsunterschied Ausdruck, sondern auch einige Leistungen des Gehirns (wie übrigens auch der Leber) sind beim Mann und Frau verschieden. Wie vorher bei den Genitalanlagen stand man auch hier vor den Fragen:

a) ob diese verschiedenartige Differenzierung rein Genbedingt ist oder ob Sexualhormone mitbeteiligt sind.
b) Wenn ja, welche Hormone bzw. Metaboliten sind hier aktiv ?
c) was geschieht auf subcellulärer Ebene mit diesen Hormonen, welcher Zusammenhang besteht zum Genbestand?
d) welche morphologischen Strukturen des Gehirns sind beteiligt?

3. Geschlechtsspezifische Leistungen des Neuroendokrinum

3.1. Cyklische Gonadotropinausscheidung bei weiblichen Tieren, wobei ein positiver Östrogenfeedbackmechanismus des tonischenZentrums und ein negativer Östrogenfeedbackmechanismus des cyklischen Zentrums angenommen wird (47). Bei männlichen Tieren erfolgt tonische Gonadotropinausschüttung (47).

3.2. Das sexuelle Verhalten bei Tieren ist geschlechtsspezifisch, So zeichnen sich weibliche Tiere durch sog. "Lordosis Behavior" beim Zusammensein mit einem männlichen Tier aus. Beim Menschen handelt es sich um psychosexuelle und psychische Unterschiede, die in ihrer Art und in ihrem Umfang schwer zu beurteilen und unter Psychologen z.T. sehr umstritten sind.

3.3. Unterschiede gibt es auch bei den vom Hirn mitgesteuerten Signalen, die das Einsetzen der Pubertät zur Folge haben.

4. Die Prägung durch Hormone ist die Grundlage der neuroendokrinen Differenzierung

Nach Gorski (47, 51) läßt sich das Konzept der Differenzierung für das Rattenhirn wie folgt darstellen: Der fundamentale neurohormonale Unterschied zwischen den Geschlechtern besteht in der Fähigkeit des weiblichen Hirns, die Gonadotropine cyklisch auszuschütten. Das Vorhandensein von Hoden und Testes allein ist nicht ausreichend für eine regelrechte Geschlechtsfunktion. So führt z.B. die Transplantation eines Ovars in ein Rattenmännchen selbst bei Substitution der Östrogene nicht zu einer Ovulation. Auch die Transplantation einer weiblichen Hypophyse kann diese Leistung des weiblichen Gehirns nicht bewirken.
Die geschlechtsspezifische Regulation der Gonadotropinsekretion geschieht im hypothalamisch-hypophysären System (s.u.). Wie bei den inneren und äußeren Sexualorganen hat man aus Tierexperimenten herausgefunden, daß die geschlechtsspezifische Entwicklung kein direkter Ausdruck unterschiedlichen genetischen Materials ist, sondern daß das Vorhandensein oder Fehlen von T der bestimmende Faktor dafür ist, welche genetische Information realisiert wird (6, 7, 39, 55).
Das "Prägen" des Hypothalamus abhängig vom Hormonmilieu geschieht bei Ratten gegen Ende der Schwangerschaft und in den ersten 5 postnatalen Tagen. Die Frage dabei ist, ob die Testosteronwirkung eine informationsunterdrückende (im genetischen Sinne) oder eine permissive ist (47). Anders ausgedrückt: Sind die entsprechenden hypothalamischen Zentren angeboren weiblich und die Ausprägung der für die Cyclizität verantwortlichen Strukturen wird unterdrückt oder sind sie primär undifferenziert und entwickeln sich unter Testosreoneinfluß in männliche Richtung, im weiblichen Hormonmilieu jedoch in weibliche.

5. Experimente zur geschlechtsspezifischen Gonadotropinregulation

Die folgenden Experimente führten zusammengenommen zum Konzept der geschlechtsspezifischen Differenzierung der neuroendokrinen Gewebe.

5.1. Kastration männlicher Ratten in den ersten 5 Lebenstagen führt zur weiblichen Differenzierung des Hypothalamus. Dies läßt sich durch subcutane Implantation von Ovarien zu einem späteren Zeitpunkt beweisen: Es entwickelten sich Follikel und Corpora lutea (22, 94, 166).

5.2. Bei Kastration nach dem 5. Tag entwickelten sich in den implantierten Ovarien kaum noch Follikel und Gelbkörper, bei Kastration nach dem 10. Tag überhaupt keine mehr.

5.3. Bei der Geburt ovariektomierte weibliche Ratten zeigten ein weibliches Gonadotropinsekretionsmuster, nachgewiesen an Ovarimplantanten im späteren Alter (28).

5.4. Bei der Geburt ovariektomierte und normale weibliche Ratten, die in den ersten 5 Tagen einen Testosteron- (2, 81), Δ4 Androstendion (89) oder Östrogenstoß erhalten hatten, zeigten kein weibliches Gonadotropinsekretionsmuster (46, 28, 55, 86). Dies hatte bei den normalen weiblichen Ratten Konzeptionsunfähigkeit zur Folge. DHT-Gabe in den ersten 5 Tagen konnte ein weibliches Sekretionsmuster nicht verhindern (81, 89, 105), was sich wiederum an corpora lutea und Follikeln in Ovartransplantanten zeigen ließ.

5.5. Bei kurz nach der Geburt kastrierten männlichen Ratten konnte die Entwicklung in weibliche Richtung (siehe 1) durch Gabe von Testosteron, Östrogen, Δ 4 Androstendion, nicht jedoch DHT (36, 43, 142, 164) verhindert werden. Wie im vorigen Experiment erwieß sich Östrogen als das potentere Hormon (28, 46, 50). Da sowohl Testosteron als auch DHT die FSH-Ausschüttung

negativ beeinflussen, ist die vermutete Verantwortlichkeit dieses Gonadotropins für die Differenzierung widerlegt (81).

5.6. Nach dem 5. Tag konnte ein weiblicher Gonadotropinsekretionsmuster bei ovari ektomierten weiblichen bzw. kastrierten männlichen Ratten nur noch durch wesentlich höhere Testosteron- oder Östrogengaben (6, 49, 86, 151) bzw. durch intrahypothalamische Instillation der Hormone erreicht werden (9). Nach dem 10. - 13. Tag zeigte auch dieses Vorgehen keinen Erfolg.

5.7. Duch Gabe von Antiandrogen (110) und Antiöstrogen, z.B. MER 25 (10, 90, 92, 109) bei Testosteronbehandelten bzw. Antiöstrogenen bei Östrogenbehandelten normalen und ovariektomierten weiblichen bzw. intakten männlichen Neugeborenen konnte die männliche Differenzierung des Neuroendokrinum verhindert werden (109).

5.8. Durch Gabe von Gonadotropinreleasing factor während der ersten 3 Lebenstage ließ sich bei neugeborenen männlichen Ratten auch bei Kastration am 3. Tag die zu erwartende Cyklizität verhindern. Und zwar zeigte sich bei Gabe von 0,01 mg bzw. 0,1 mg bzw. 1 mg eine Maskulinisierung von 40%, 60% und 100% der Ratten (4). Dies deutet auf die Rolle der mütterlichen und/oder foetalen Gonadotropine für die Anregung der testiculären Sekretion von Testosteron im Foeten hin.

6. Interpretation und Zusammenfassung

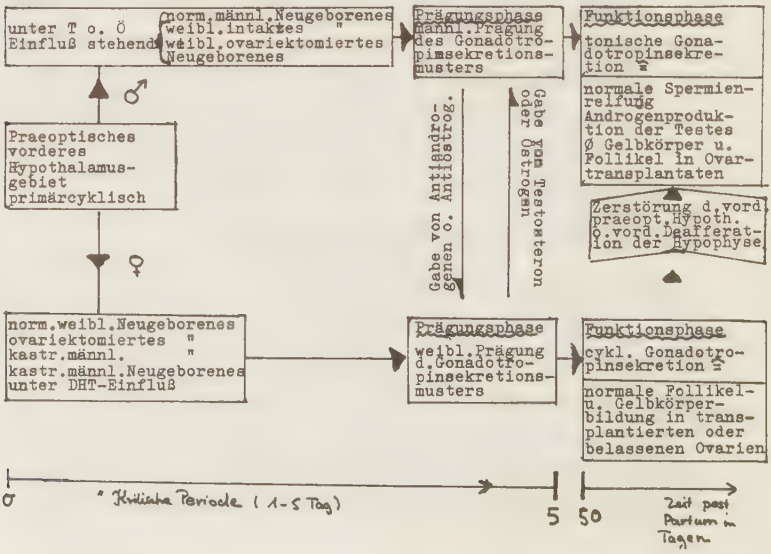
Durch diese Experimente konnte also gezeigt werden,

6.1. daß die geschlechtsspezifische Entwicklung des Neuroendokrinum bei der Ratte unter Hormoneinfluß in einer Zeit, die sich bis zum 5. postnatalen Tag erstreckt (6, 28, 47, 49, 86), geschieht, und daß - wie bei der Entwicklung der Genitalanlagen - das Nichtvorhandensein von Testosteron automatisch zu

weiblicher Prägung führt. Die referierten Befunde lassen also die Theorie der inhaerenten Cyklizität des Hypothalamus wahrscheinlich erscheinen.

6.2. Erstaunlicherweise ist auch eine hohe Dosis des weiblichen Sexualhormons Östrogen cyklicitätsunterdrückend, ja sogar in höherem Maße (46,50) als Testosteron. Erstaunlich ist ferner die Tatsache, daß sich die Wirkung von Testosteron durch Antiöstrogene aufheben ließ. Die Tatsache, daß DHT (43) unwirksam ist, andererseits Testosteron auch zu Östradiol aromatisiert werden kann (103), mag als Hinweis auf die Bedeutung des später noch zu diskutierenden intrazellulären Testosteronmetabolismus dienen. Auch die Tatsache, daß der vorhandene Östrogenspiegel bei der weiblichen neugeborenen Ratte nicht zu Sterilität durch vermännlichte Gonadosekretionsmuster führt, bedarf noch der Klärung (siehe II.11.3.)

Nach Gorski (47) lassen sich die genannten Ergebnisse und das Konzept der neuroendokrinen Differentation graphisch wie folgt darstellen (Abb.II.1):



7. Rattenexperimente zum geschlechtsspezifischen Sexualverhalten

Das Konzept für die neuroendokrine Differenzierung, wie es anhand der Prägung der Gonadotropinsekretion gerade beschrieben wurde, gilt auch für weitere zentrale Leistungen, soweit sie geschlechtsspezifisch sind (7, 39, 47, 57). Zum Beispiel für das Sexualverhalten der Ratten: Das geschlechtsreife männliche Tier zeichnet sich durch aggressives Paarungsverhalten bei Kontakt mit geschlechtsreifen weiblichen Tieren aus, das weibliche Tier durch Einnehmen der Lordostellung bei Kontakten mit Sexualpartnern (47).
Die folgenden Experimente führen zu einem ganz ähnlichem Bild wie für die Gonadotropinsekretion beschrieben.

7.1. Kastration männlicher Ratten in den ersten 7 - 10 Tagen und Behandlung mit Antiandrogenen (111) führte zu heterotypischem Verhalten (28) im späteren Leben, d.h. die Tiere zeigten Lordosestellung (54, 55). Besonders deutlich wurde diese nach Gaben kleiner Testosteron (28) oder Östrogendosen (39,58) jeweils in Verbindung mit Progesteron gezeigt. Kastration zu einem späteren Zeitpunkt hatte nur sexuelle Inaktivität zur Folge (47).

7.2. Ovariektomierte weibliche Tiere zeigten fast normales Lordosisverhalten.

7.3. Durch einen Testosteronstoß (17, 28, 39, 47, 85) oder durch Östrogen-(37) oder $\Delta 4$ Androstendiongabe (6, 7) konnte bei kastrierten männlichen Ratten und bei ovariektomierten weiblichen Ratten das Lordosisverhalten unterdrückt werden. Je höher der Testosteronspiegel während der ersten 7 Tage war, desto stärker ausgeprägt war - unabhängig vom Genptyp - das männliche Verhalten, und desto schwächer

das weibliche (28). Bei den behandelten Weibchen war auch heterotypisches Verhalten zu erkennen (28). Bei männlichen kastrierten Ratten konnte DHT das männliche Sexualverhalten jedoch nicht wiederherstellen (85, 81), wohl aber bei Guineaschweinen, wo DHT und Testosteron, nicht aber Östrogene das weibliche Sexualverhalten unterdrückten (143).

7.4. 1o g Testosteron während der ersten beiden Lebenstage verhindern bei weiblichen Ratten zwar die Ovulation, nicht aber das Lordoseverhalten (17, 47). Bei höheren Dosen wird aber auch dies verhindert (54). Jedoch sind während des 4. - 6. Tages Dosen von 10 g Testosteron ebenfalls wirksam (54).

7.5. Durch gleichzeitige Gabe von Antiandrogenen oder Antiöstrogenen (10, 28) konnten die in Experiment 3 angegebenen Hormoneffekte aufgehoben werden.

7.6. Kastration nach dem 10. Tag bzw. eine Verabreichung der Hormone (nach Exp. 4) nach dem 10. Tag war wesentlich unwirksamer. Nur durch ganz hohe Hormondosen oder direkte Injektion ins limbische System konnte die kritische Periode um einige Tage ausgedehnt werden.

7.7. Hohe Testosterongaben an neugeborene Ratten und Mäuse (32) hatte auch nach Kastration am 3. Tag erhöhte Aggressivität und Kampfbereitschaft zur Folge, während sich frühzeitig kastrierte männliche Ratten trotz späterer Testosteronsubstitution wie weibliche Tiere verhielten (32).

7.8. Direkte Testosteronpropionatimplantation in den vorderen Hypothalamus und besonders die praeoptische Region sind bei an den ersten Lebenstagen kastrierten männlichen Ratten wirksamer in Bezug auf Restitution des männlichen Sexualverhaltens als Implantate im hinteren Hypothalamus. DHT erwies sich als völlig unwirksam (64).

8. Interpretation

Nach den früheren grundlegenden Experimenten von Vera Dantchakoff (1938 am Guineaschwein) (20) und den hier ausgewählten Experimenten gilt das Konzept der hormonabhängigen Differenzierung zentraler Strukturen bei Tieren auch für das Sexualverhalten. Die in dieser Hinsicht relevante Struktur ist das limbische System. Auch hier erfolgt eine Prägung hin zu männlichen oder weiblichen Verhaltensweisen (6, 7, 39, 166). Da letztere besonders nach Testosteron und wiederum vor allem nach Östrogengabe verstärkt auftreten, nimmt man eine besondere Sensibilisierung für diese Hormone während der Prägephase an (34). Es ließ sich eine völlige Unabhängigkeit des geschlechtsspezifischen Sexualverhaltens vom Genotyp zeigen (28, 34). Denn ein hoher Östrogen- oder Testosteronspiegel in den kritischen ersten 7 Tagen bei weiblichen Neugeborenen bzw. ein Androgendefizit bei männlichen Neugeborenen führt zu einer kompletten Umkehr des Sexualverhaltens (28, 34). Wiederum zeigte sich, daß die Anwesenheit männlicher Sexualhormone für die Ausprägung männlicher Verhaltensweisen nötig war, die Anwesenheit von Östrogenen war aber für die Prägung des Lordosisverhaltens nicht unbedingt erforderlich (19). Es soll hier jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen werden, daß diese Ergebnisse an relativ stark reflexartig ablaufenden, primitiven Verhaltensweisen von Tieren ermittelt wurden. Diese auf das reichhaltige, vielfältig verwobene Sexualverhalten beim Menschen zu übertragen, und daraus gar ein Konzept für die Entstehung der Homosexualität zu entwickeln (28), ist m.E. unzulässig.

Unterschiede zur Prägung des Gonadotropinsekretionsmusters ergaben sich bezüglich der "kritischen Periode". Diese erstreckt sich hier bis zum 10. postnatalen Tag.mit einer maximalen Empfindlichkeit an den

Tagen 4 - 6 (47). Es ist also eine teilweise zeitliche Dissoziation in der Prägung der hypothalamischen Zentren für die Gonadotropincyclizität und der limbischen Zentren für das Sexualverhalten nachgewiesen (28). So konnte z.B. durch Testosterongabe an weibliche Ratten am 9. Tag die cyclische Gonadotropinproduktion nicht unterdrückt werden, wohl aber die Prägung des weiblichen Sexualverhaltens (28). Ferner liegen Untersuchungen vor, daß auch Progesteron bei der Prägung des Sexualverhaltens eine Rolle spielt (47). Auf die permissive Wirkung von Progesteron im Hinblick auf östrogen- oder testosteroninduziertes Sexualverhalten (siehe Experiment 7.1.) sei besonders hingewiesen.
Hinsichtlich des wahrscheinlich aktiven Stoffwechselmetaboliten ist bei der Ratte ebenfalls wieder die wesentlche Rolle des Östrogens bemerkenswert (102, 103, 105). Interessant sind jedoch auch die beschriebenen Speziesunterschiede (143) (Exp. 3).

9. Die morphologischen Äquivalente der neuroendokrinen Differenzierung

Schon Gorski und Barraclough (6), die wesentlichen Anteil an der Erforschung der Differenzierung neuroendokriner Gewebe hatten, hatten auch den Ort des Geschehens, Hypothalamus und limbisches System, relativ genau erforscht. Seitdem wurde eine Fülle von Experimenten mit den unterschiedlichsten Ansätzen veröffentlicht, die alle bestimmte Strukturen des limbischen Systems und des vorderen und basalen Hypothalamus als Fokus der prae und perinatalen Hormonwirkung wahrscheinlich erscheinen lassen. Auf die wichtigsten soll nun kurz eingegangen werden:

9.1. Autoradiographische Methode: Diese vor allem von W.C. Stumpf (144) eingesetzte Methode arbeitet mit in vivo injizierten radioaktiv markierten Hormonen.

Nach einer bestimmten Zeit werdenndie Tiere getötet und das Hirn aufgeschnitten und szintigraphisch die Radioaktivität gemessen und aufgezeichnet.
Bei Experimenten mit geschlechtsreifen und unreifen männlichen und weiblichen Ratten zeigte sich, daß besonders der Hypophysenvorderlappen, die praeoptische Region, sowie bestimmte Kerngebiete des Hypothalamus besonders deutlich radioaktiv markiertes Testosteron, DHT und Östradiol aufnahmen (146,147, 148). Durch gleichzeitige Gabe von verschieden markiertem Östradiol und Testosteron zeigte sich, daß die Strukturen des vorderen und vor allem des basalen Hypothalamus beide Hormone konzentrieren, wenngleich mehr Östrogen als Testosteron aufgenommen wird (92). In anderen Gebieten ließ sich eine solche Überlappung jedoch nicht nachweisen (144).

Mit Mc Ewen (92) läßt sich die gefundene Verteilung so beschreiben: Die höchsten Konzentrationen Östrogen und Testosteron speichernder Zellen wurde in der Hypophyse, Amygdala, den hypophyseotrophen Gebieten, ferner im lateralen Septum und im Hippocampus gefunden.
Im lateralen Septum, Hippocampus, Gyrus dentatus und Nucleus ventromedialis überwiegt die Aufnahme von Testosteron (148), während Östradiol im Nucleus arcuatus und im ventralen Anteil des Nuclus paraventricularis überwiegt (147). Eine etwa gleich starke Markierung fand sich im Nucleus praeopticus medialis und in der Stria terminalis. Diese Überlappung könnte aber ebensogut durch Verwandlung von Testosteron in Östrogen erklärt werden.
Für DHT ergab sich eine Einlagerung in den Kernen besonders der Hypophyse, am zweitstärksten im Septumbereich und erst in dritter Linie im Hypothalamus (84).

Auffällig war, daß sich ein geschlechtsspezifisches Muster der Steroidspeicherung nicht nachweisen ließ (22, 144).

Dies weist wiederum darauf hin, daß die strikte Trennung von Östrogenen und Androgenen als spezifisch männliche oder weibliche Hormone wenigstens für die Aktivität des Neuroendokrinum nicht unbedingt gilt.
Innerhalb der eben beschriebenen Strukturen waren es jedoch nur jeweils bestimmt Neurone, die wiederum besonders in ihren Zellkernen die Radioaktivität speicherten. Ferner zeigte sich eine doch relativ breite Verteilung der markierten Steroide im gesamten Hirn, wenn auch mit Betonung der phylogenetisch älteren Anteile (144). Dies veranlaßte Stumpf (144) zu der Vermutung, daß die bisher angenommene relativ enge topographische Begrenzung der neuroendokrin wirksamen Hirnanteile nicht richtig sei. Statt dessen nimmt er weitverteilte "target neurons" (148) an, deren Konzentrierung bzw. Umschaltung in den "klassischen" neuroendokrinen Strukturen unbestritten bleibt. Wie gezeigt werden konnte, werden durch radioaktive Markierung die morphologisch definierten Kernareale zum größten Teil aufgelöst und zu neuen Einheiten zusammengefaßt (144, 148). Die Annahme von einem oder zwei Zentren (tonisch - cyklisch) sollte nach Stumpf zugunsten von "sex circuits", das sind neurohormonal aktive Nervenfaserbündel, verlassen werden (144).

Auch in der Hypophyse nicht geschlechtsreifer Ratten zeigte sich nach Testosterongabe eine Anreicherung in bestimmten basophilen (gonadtrophen) Zellen des Vorderlappens (92, 129). Pars medialis und Hinterlappen wiesen keine spezifische Anreicherung auf. Das Testosteron war dabei fast vollständig zu DHT umgewandelt worden (142), eine Umwandlung zu Östradiol kam nicht vor (92).
Nach Gabe von Östrogen wird dieses ebenfalls nur im Vorderlappen gefunden, hier jedoch in den Kernen

aller 3 Zellarten, d.h. in acidophilen, basophilen und chromophoben Zellen (92, 146).
Diese Befunde lassen ein Östrogen und/oder Testosteron feed back auch auf hypophysärer Ebene vermuten (62, 146).

9.2. Quantitative Verfahren

Ebenfalls nach in vivo Gabe radioaktiv markierter Steroide ist es möglich, deren Konzentration in mg/g Gewebe in bestimmten Hirnstrukturen nachzuweisen (144, 161). Auch die gebildeten Metaboliten sind dann quantitativ nachweisbar (161). Eine weitere sehr genaue Methode ist die quantitative Erfassung der normalerweise, d.h. ohne vorherige Injektion von Steroiden, vorhandene Hormonkonzentration durch Radioimmunassay (15).
Ferner ist es durch Ultrazentifugieren und histochemische Verfahren möglich, die Konzentration in bestimmten subcellulären Strukturen, z.B. im Zellkern zu bestimmen (15, 44, 73, 83, 119, 129). Ferner lassen sich diese Stoffwechselexperimente auch mit Homogenisaten dieser Hirnstrukturen und Inkubation mit dem radioaktiven Metaboliten durchführen (15).
In allen diesen Experimenten erwiesen sich wiederum Hypophyse, Hypothalamus mit praeoptischem Gebiet und bestimmte limbische Strukturen als besonders stoffwechselaktiv, wobei sich subzellulär meist eine Bindung an bestimmte Makromoleküle (92) (=Carrier) und eine nach einiger Zeit eintretende Konzentrierung im Zellkern nachweisen ließ (15,119,129). Im Cortex und anderen Hirnstrukturen war eine solche Aktivität meist nicht nachzuweisen. Auf die Metabolisierung wird später noch eingegangen, hier sei nur ein besonders aussagekräftiges Experiment angesprochen:

Challis (15) et al stellten nach eigenen und anderweitig veröffentlichten Ergebnissen folgende Werte für Steroidkonzentrationen zusammen (Tab.II.1.):

	Hypophyse	Hypothalamus	Cortex	Serum
Testosteron	8,2 ± 1,2 (3) (100)	4,1 ± 0,9 (6) (100)	4,0 ± 1,1(6) (100)	1,8 (100)
Androstendion	4,28± 0,8 (4) (52)	2,2 ± 0,7 (6) (54)	1,5 ± 0,9(6) (38)	0,26 (2) (14)
5 DHT	3,12± 0,4 (6) (38)	1,8 ± 0,3 (6) (44)	2,1 ± 0,6(7) (53)	0,22 (2) (12)
Östradiol	2,4 (3) (29)	0,6 (3) (15)	0,3 (3) (7)	0,002-0,0 2 (21)
Östrone	1,6 (3) (29)	0,5 (3)	0,4 (3)	0,02 (3)
Progesterone	3,10± 0,5 (7) (38)	2,4 ± 0,6 (6) (59)	2,2 ± 0,7(7) (55)	0,59±0,18(3) (33)

Die Ergebnisse wurden an männlichen Ratten durch Radioimmunassay gewonnen, Konzentrationsangabe in ng/g Gewebe bzw. ng/ml Serum. Die Zahl der untersuchten Tiere ist hinter den Prozentzahlen und der sem in Klammern gesetzt. Setzt man die jeweilige Testosteronkonzentration = 100, so zeigen die unter den absoluten Konzentrationsangaben gesetzten Ziffern die relative Konzentration in Bezug auf Testosteron. Es wird deutlich, daß die Konzentration fast immer in der Hypophyse > Hypothalamus > Cortex > Serum ist.

9.3. Direkte Implantation von Steroiden in diverse Gewebe.

Die Tatsache, daß die direkte Implantation von Östrogen oder Testosteron (9, 86) in Hypothalamus und limbischesSystem, nicht aber in Cortex, dieselben Resultate bezüglich Sexualverhalten (64), Gonadotropinsekretionsmuster und Gonadotropinkonzentration im Serum zeigten wie systemisch gegebenes Steroid, weist auf die besondere Bedeutung dieser Strukturen hin.

9.4. Deafferation

Ferner zeigt die Tatsache, daß durch Deafferation bzw. Zerstörung des praeoptischen Areals die Zyklizität auch im Erwachsenenalter wieder zerstört werden kann, die Bedeutung dieses Areals (41, 154). Durch elektrische Reizung bestimmter limbischer Zentren konnte bei mehreren Spezies sexaltypisches Verhalten ausgelöst werden. (s. auch Fig.II.1)

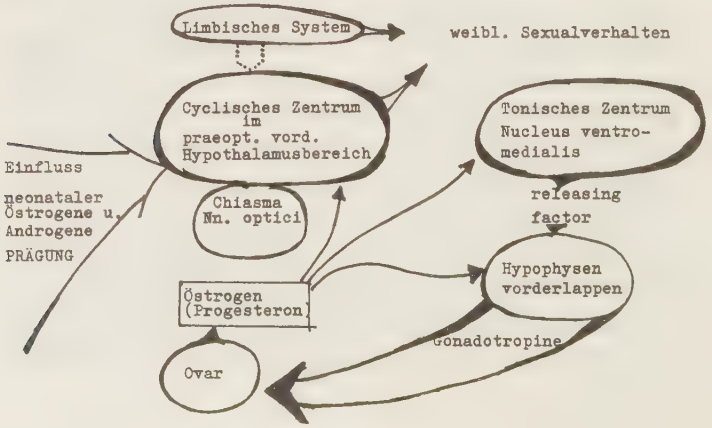
10. Zusammenfassung der morphologischen Experimente

Mit diesen und anderen Experimenten ließ sich nachweisen, daß die wesentlichen Zentren der Gonadotropinregulation im basalen mittleren Hypothalamus und zum Teil im nucleus arcuatus (tonisches Zentrum) und im praeoptischen Areal (cyklisches Zentrum) liegen. Die das Sexualverhalten bestimmenden Faktoren sind im limbischen System, besonders in den striae terminales zu suchen. In welchem Maße auch die Hypophyse selbst die Gonadotropinsekretion mitbestimmt, ist noch weitgehend unbekannt, ebenso die Zentren, die das Einsetzen der Pubertät bestimmen. Die Tatsache, daß in vielen Experimenten keine oder nur geringe Unterschiede im Metabolismus von "männlichen" und "weiblichen" Sexualhormonen gefunden wurde, spricht nicht für eine topographische Differenz bezüglich der Funktionsorte. An den Einwand von Stumpf (144, 148), der die Sex-Zentren zugunsten von Sex-Cyklen und Nervenfasersträngen fallenlassen möchte, sei hier nochmals erinnert.
Mit Gorski (47), Flerko (41) und Everett (36) kann die neuroendokrine Regulation der Ovulation bzw. der Testisfunktion wie folgt beschrieben werden: Auf einem niederen Niveau, dem tonischen Zentrum, wird die basale Gonadotropinausschüttung durch den Hypothalamus festgelegt. Diese ist bei der weiblichen Ratte für Follikelwachstum und Östrogensekre-

tion zuständig. Sie wird durch negatives Östrogen feed back geregelt (128) und ist für das Zustandekommen einer Ovulation nicht ausreichend. Bei der männlichen Ratte wird Testisreifung (zus. mit Testosteron) und Testosteronproduktion der Leydig-Zelle bewirkt. Hier wird wahrscheinlich mit neg. Testosteron feed back (das ja intrazellulär zu Östrogen metabolisiert werden kann) geregelt. Auch bei der weiblichen Ratte ist die Empfindlichkeit des Zentrums auf höhere Dosen bestimmter Androgene nachgewiesen. So senken je 600 µg/h DHT und Testosteron den ICSH Spiegel auf 59% und 82% des Ausgangswertes (128).

Die Ovulation selbst wird von einem höheren Niveau (cykl. Zentrum) aus geregelt, im praeoptischen vorderen Hypothalamus (6, 24). Dieses arbeitet mit positivem Östrogen feed back (sog. Hohlweg-Effekt) (28, 103, 128) und ist beim Mann inaktiv. Ob und inwiefern die Zentren beide Gonadotropine (ICSH und FSH) regulieren, ist noch weitgehend ungeklärt (47). Beim männlichen Tier scheint das vordere praeoptische Areal keine spezielle Rolle zu spielen (128).

In Anlehnung an Gorski läßt sich die Ovulationsregulierung bei der Ratte in folgendem topographisch - funktionellen Schema zusammenfassen (Abb. II.2.nach 47):



11. Der Testosteronmetabolismus in neuroendokrinen Geweben und seine physiologische Bedeutung für die Differenzierung dieser Strukturen

Bezüglich der Differenzierung der Genitalanlagen (18, 137, 165) bei männlichen Foeten war schon auf Seite 19 berichtet worden, daß Sinus und Tuberculum urogenitalis unter dem Einfluß von intrazellulär aus Testosteron metabolisiertem DHT zu Prostata und äußerem Genitale differenziert werden (164), wohingegen beim Wolffschen Gang die Differenzierung unter dierektem Testosteroneinfluß geschieht. Über die zum Teil gleiche Wirkung verschiedener Steroide, z.B. Östrogenund Testosteron bei den Rattenexperimenten wurde ebenfalls schon berichtet.

Die Frage ist also, welche Metaboliten aus Testosteron in den verschiedenen relevanten Hirnstrukturen in verschiedenen Entwicklungsphasen evtl. geschlechtsspezifisch gebildet werden, was ihre Bedeutung ist, und welcher Zweck mit der Metabolisierung im Zielorgan wohl verfolgt werden könnte. Dabei sind die beiden Hauptmetaboliten DHT und Östradiol am besten erforscht worden.

Grundsätzlich gibt es nämlich 3 Richtungen, in die das Testosteron metabolisiert werden kann: Aromatisation zu Östrogenen, Ring A Reduktion zu DHT und 17 ß Oxydation zu Δ4Androsten 3,17 dion.

Die entstehenden Metaboliten können dann weiter verstoffwechselt und zu hormonell unwirksamen Steroiden abgebaut werden.

Fig. II.3. gibt einen Überblick über die wesentlichen Stationen des intrazellulären Testosterometabolismus:

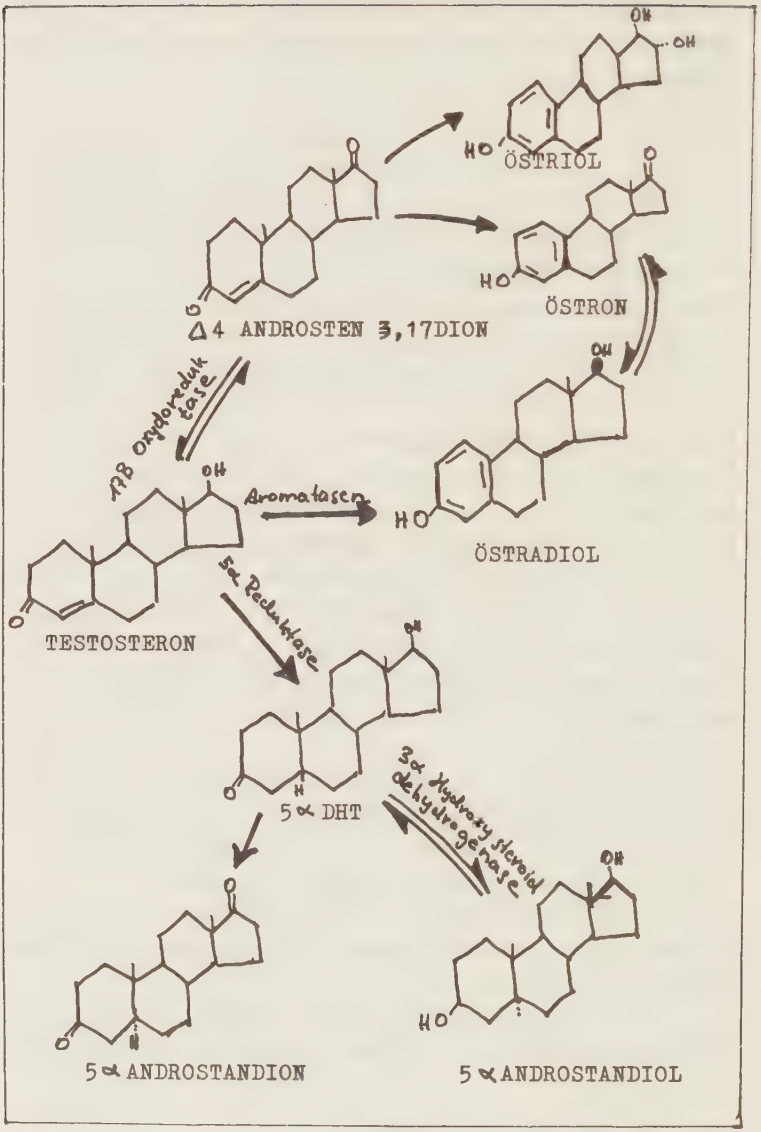


Abb.II.3. : Die wesentlichen intrazellulären Stoffwechselwege des Testosterons: Aromatisation, Ring A Reduktion und C17 Oxydation.

11.1. Dihydrotestosteron (DHT) in neuroendokrinen Geweben

Die Konzentrationen von DHT in verschiedenen neuroendokrinen Geweben, gemessen mit Radioimmunassay (s. Tab. II.1.) ergab bei erwachsenen Ratten: Hypophyse 3,12 Cortex 2,1 Hypothalamus 1,8 Serum 0,22 (ng/g Gewebe) (15).
Dieses DHT ist größtenteils intrazellulär aus Testosteron entstanden und stammt nur zum geringsten Teil aus dem Serum. Denn der Plasmaspiegel von DHT ist mit 150 pg/ml nur 1/10 so hoch wie der des Testosteron. Jedenfalls ist durch ausführliche in vivo und in vitro Experimenten das Vorhandensein der 5 α Reduktase in sämtlichen neuroendokrin relevanten Geweben bei vielen Säugetierspezies nachgewiesen (61, 78, 83, 84, 85, 80, 96).

11.1.1. Für den Hypophysenvorderlappen männlicher reifer Ratten wurde nach Injektion radioaktiven Testosterons folgende Verteilung der Radioaktivität gefunden: Testosteron 64,2%, DHT 12,6%, Androstandiol 5,1%, Androstandion 3,0% (85), wohl wegen der fehlenden Konkurrenz durch endogenes Testosteron stieg der DHT-Anteil bei kastrierten Ratten auf 25,7% (85).

11.1.2. Kniewald (78) und Massa (98) haben C-14 markiertes Testosteron mit Zellhomogenisaten verschiedener Gewebe männlicher Ratten inkubiert. Nach 3 Stunden wurde die Inkubation gestoppt und die Menge an insgesamt entstandenen 5 α reduzierten Metaboliten und der prozentuale Anteil des 5 α Androstandiols daran gemessen (Tab. II.2; absolute Mengen in pg/mg Gewebe; in Klammern Zahl der untersuchten Tiere):

Gewebe		5α reduzierte Metaboliten insgesamt	Prozentualer Anteil des Diols
Hypophysenvorderlappen	(18)	1211,00± 96,50	22,50±1,84
Hypothalamus	(14)	582,90±107,50	42,40± 2,64
Amygdala	(5)	341,70± 93,10	42,40± 5,70
Cortex		281,70± 11,50	39,20± 5,70
zum Vergleich Prostata	(5)	5535,10±1083,6	7,64± 1,06

Diese Ergebnisse, die nach Martini (96) mit vielen Untersuchungen an anderen Spezies übereinstimmen, zeigen die hohe 5 α Reduktase Aktivität des HVL und die hohe Hydroxysteroiddehydrogenaseaktivität im Hypothalamus als auch in den neuroendokrin nicht relevanten Geweben. Es erhebt sich also die Frage, ob die Weiterverstoffwechslung zu Diolen nur die Inaktivierung von DHT darstellt.
Nach der DHT-Injektion und der späteren Aufarbeitung des Gehirns ergab sich dasselbe nukleare Verteilungsmuster wie nach Testosteroninjektion.

11.1.3. Die nach invitro DHT-Gabe bei männlichen Ratten gefundenen Metaboliten (84) für Gesamthomogenisate und (in Klammern) für Zellkernfraktionen in % der Gesamtradioaktivität (Tab. II.3.):

	DHT	Androstandion	Androstandiol	Androsteron
"Limb. Gewebe" = Hypothalamus Amygdala, septum + praeoptisches Gebiet	43,6 (94,8)	3,8 (0,0)	6,9 (0,4)	6,3 (1,1)
Hypophyse	77,1 (96,1)	0,5 (0,1)	0,5 (0,0)	1,7 (0,9)

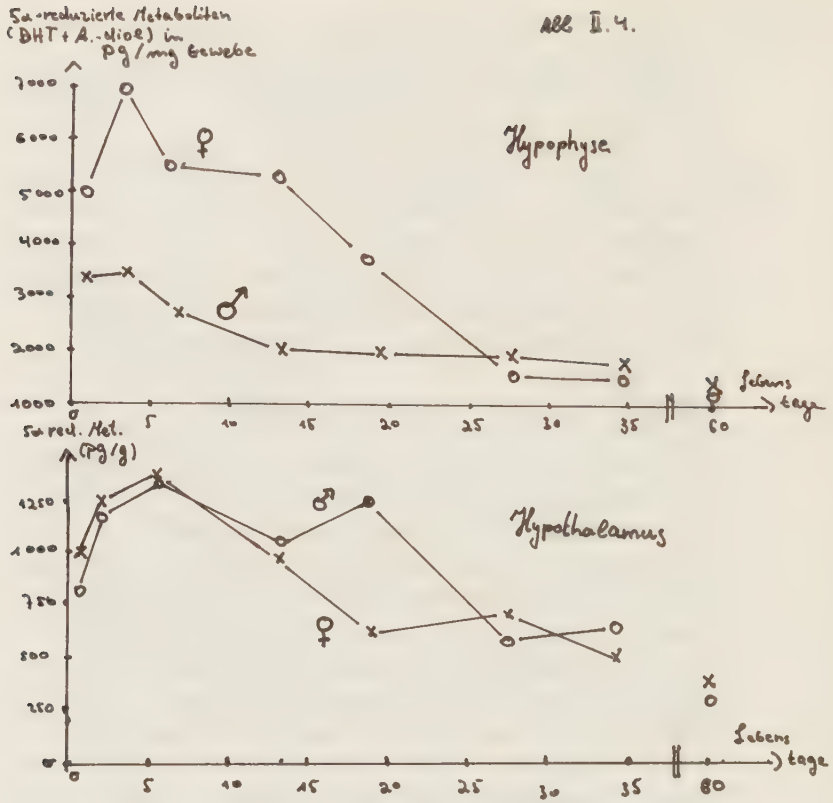
Deutlich wird die DHT-Anreicherung in den Zellkernen und die stärkere Weiterverstoffwechslung im "limbischen Gewebe".

Von besonderer Bedeutung ist die Erforschung der 5 α-Reduktaseaktivität im zeitlichen Verlauf, besonders während der kritischen Periode. Mit Martini (96) läßt sie sich so zusammenfassen:

11.1.4. Die 5 α-Reduktaseaktivität in allen neuroendokrinen Geweben bei der Geburt ist wesentlich höher als im späteren Leben. Zusammen mit der Tatsache, daß die für negative Androgenrückkopplung verantwortlichen Stellen in den ersten Lebenstagen viel empfindlicher auf Androgen reagieren als später spricht dies für eine Rolle von DHT bei der Prägung des Gonadotropinsekretionsmusters.

11.1.5. In Hypophyse und Hypothalamus, nicht jedoch Cortex, war die weibliche 5 α-Reduktasaktivität viel höher als die männliche, im späteren Leben erfolgte eine Angleichung. Dies spricht für eine gewisse Bedeutung der DHT-Bildung bei der sexuellen Differenzierung, zumal sich durch Kastration bzw. Androgengabe eine Geschlechterumkehr der 5 α-Reduktaseaktivität - wie auch des Gonadotropinsekretionsmusters - erreichen läßt. Es besteht die Möglichkeit, daß DHT über die Senkung der Gonadotropinausschüttung oder über Inaktivierung von Testosteron zu DHT für die sexuelle Differenzierung zumindest mitverantwortlich ist.

Für Hypophyse und Hypothalamus sei der zeitliche Verlauf der 5 Reduktaseaktivität dargestellt.
Abb. II.4. (zusammengestellt nach Martini, 96)



Wie lassen sich nun diese Experimente bewerten?
Bei den in vivo Versuchen mit DHT zeigte sich die geringe Potenz von DHT, auf Sexualverhalten und Gonadotropinsekretionsmuster Einfluß zu nehmen (3, 43, 81, 85, 142, 164), dieses Steroid ist in seiner Wirkung für die sexuelle Differenzierung des Rattengehirns irrelevant (3).
Dennoch könnte der geschlechterunterschiedlichen 5 α Reduktaseaktivität (sei es über Gonadotropinsenkung oder Testosteroninaktivierung) zumindest zu einem kleinen Teil eine Bedeutung in dieser Hinsicht zukommen (s. 11.1.5).
Der wesentliche Einfluß von DHT scheint jedoch in

der Beeinflussung der Gonadotropinsekretion im Funktionsstadium zu liegen (38). Die besondere Aktivität der Hypophyse würde dabei auf eine Regulierung auch auf diesem Niveau deuten. Martini (96) berichtet über die Potenz von Testosteron und 5α reduzierten Metaboliten bezüglich ICSH und FSH Senkung. Nach 2 mg Testosteron zeigte es sich, daß die Senkung von ICSH bei männlichen, kastrierten Ratten für 5α Androstandiol > DHT > Testosteron war (s. auch (115) und (81)), FSH blieb unbeeinflußt. Nach 4 mg Testosteron i.V. ergab sich eine vollständige Unterdrückung von ICSH durch alle 3 Metaboliten, für FSH war die Senkung durch Testosteron > DHT > 5α Androstandiol. Durch direkte Implantation der Steroide in Hypophyse und Hypothalamus ergeben sich im wesentlichen gleiche Resultate. Ob Testosteron als solches oder nach Umwandlungen Östrogen wirkt, ist dabei noch nicht erforscht.

Auch die Tatsache, daß der ICSH Anstieg nach Ovariektomie reifer Ratten durch DHT, nicht jedoch Testosteron unterdrückt werden kann, weist auf die zentrale Rolle von DHT bei der Gonadotropinregulierung hin.

Die Tatsache, daß 5α Androstandiol die deutlichste ICSH Senkung bewirkt, weist darauf hin, daß dieses Steroid kein Abbauprodukt darstellt, sondern den hauptsächlich wirksamen Metaboliten für die Gonadotropinregulierung.

11.2. Δ 4 Androstendion (Δ4) in neuroendokrinen Geweben

Bei Konzentrationsbestimmungen mittels Radioimmunassay (15) (s. Tab. II.1) fanden sich die höchste Δ 4 Konzentrationen in der Hypophyse (4,28 ng/g), dann folgten Hypothalamus (2,2 ng/mg), Cortex (1,5 ng/mg) und Serum (0,26 ng/ml). Auch schon bei der neugeborenen Ratte konnte Δ 4 in Hypophyse,

Hypothalamus und Cortex nachgewiesen werden. Quantitativ ist Δ 4 ein deutlich ins Gewicht fallender Testosteronmetabolit. Dennoch ist trotz intensiver Forschung bisher über erwiesene Eigenwirkungen von Δ 4 in neuroendokrinen Geweben kaum etwas bekannt.

Sehr gut erforscht ist jedoch seine in hohem Maße erfolgende Verstoffwechslung zu Östrogenen (s.Fig. II,3). Diese sind aber wiederum sehr wirksame Metaboliten. Es bleibt aber unklar, weshalb der Umweg über Δ 4 eingeschlagen wird, gibt es doch einen direkten Metabolismus Testosteron-Östradiol. Vermutlich ist der Zelle durch dieses Nebengleis eine weitere Regulationsmöglichkeit gegeben.
Der Nachweis der Umwandlung von Δ 4 zu Östrogenen ist bei den verschiedensten Säugetierarten geglückt (15, 26, 102, 107, 100, 114, 151), sie ist in allen neuroendokrinen Geweben in unterschiedlichem Maße nachgewiesen. So ist beim menschlichen Foeten, beim Rhesusaffen, bei der Ratte, der Maus und beim Kaninchen die Östronbildung aus Δ 4 in neuroendokrinen Geweben nachgewiesen, beim menschlichen Foet un Rhesusaffen auch die Östradiolbildung.
Ferner zeigte sich eine Geschlechterdifferenz (105), denn bei Homogenisaten limbischer und Hypothalamischer Zellen war die Konversion Δ 4 → Östradiol bei männlichen Ratten höher als bei weiblichen.
Schon in Zellkulturen foetaler Rattenhypophysen läßt sich das 17 ß Oxidoreduktasesystem nachweisen, ferner auch schon die Weiterverstoffwechslung von Δ 4 zu Östrogenen (14).
Naftolin et al (105) geben folgende Übersicht über die in vivo conversion von Δ 4 zu Östron im Hypothalamus (in nmol x 10^2g) (Tab. II.4.):

Menschl.Foet	Rhesusaffe	Maus	Kaninchen
2,0	0,43	0,41	0,055
0,75	0,16	0,14	0,020

Die Spezies und Geschlechtsunterschiede sind also erheblich. Besonders aktiv ist jedoch der Mensch.

Über die quantitative Bedeutung von Δ 4 als Östrogenlieferant gibt folgendes "in vivo" Experiment am isolierten Rhesushirn Auskunft (43, 105): Nach Perfusion zweier Hirne mit 13 µg Δ4 über 40 Min wurden im Perfusat, im Hypothalamus und im libischen System folgende Östrogene gefunden (Tab.II.5., Angaben der absoluten Mengen in mg):

	Perfusate (250 ml)		Hypothalamus		Limb.System	
	Tier 1	Tier 2	Tier 1	Tier2	Tier1	Tier 2
Östrone	1,34	1,10	0,49	0,03	0,92	0,05
konjug. Östron	0,02	0,33	-	0.03	⊥	0,03
Östradiol	0,02	0,03	0,02	-	0,03	-

Durch gleichzeitige Perfusion eines weiteren Hirns mit Δ 4 und Testosteron konnte gezeigt werden, daß aus Δ 4 "in vivo" 3 - 5 mal soviel Östrogene gebildet werden als aus Testosteron (42). Nach Schätzungen trägt die Konversion von Δ 4 10 - 50% zur täglichen Östrogenproduktion beim Menschen bei.

11.3. Östrogene in neuroendokrinen Geweben

Bei der Aufarbeitung von Rattenhirnen mittels Radioimmunassay wurden folgende Östradiolkonzentrationen gefunden (15):
Hypophyse 2,4, Hypothalamus 0,6, Cortex 0,3 Serum 0,002 bis 0,02 (verschiedene Experimente).
Östron fand sich in Konzentrationen von 3,10, 2,4, 2,20 und 0,59 in diesen Geweben (144). Angaben in ng/mg Gewebe bzw. ml Serum, s.a.Tab.II.1. Dies zeigt zwar einerseits eine deutliche Anreicherung in neuroendkrinen Geweben, im Vergleich zu Δ 4 und DHT scheint dieser jedoch quantitativ keine große Bedeutung zuzukommen. Zu beachten ist jedoch die vergleichsweise viel größere Potenz dieses Metaboliten - in den in vivo Experimenten mit Ratten wurde darüber berichtet (28, 46, 50). Deutliche Anzei-

chen sprechen sogar dafür, daß Östrogen der Metabolit im Neuroendokrinum der Ratte ist, zumindest was die sexuelle Differenzierung dieses Gewebes angeht. Seine Mitwirkung bei der Gonadotropinsekretion und Pubertätseinleitung ist ebenfalls nachgewiesen (105).
Wie Tab. II.3. zeigt, gibt es zwei wesentliche Stoffwechselwege des Testosteron zu den Östrogenen. Der eine führt über $\Delta 4$ Androstendiol zu Östriol (E_2) und Östron (E_1), über ihn wurde gerade berichtet, der andere führt durch Testosteronaromatisation direkt zu Östradiol und dann weiter zu Östron.

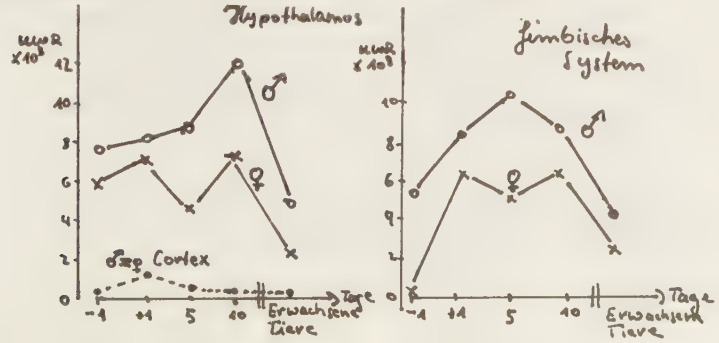
Über die Aromatisation von Testosteron im Neuroendokrinum verschiedener Spezies berichtete Naftolin et al (105). So ist beim menschlichen Foet, dem Rhesusaffen, der Ratte, der Maus und beim Kaninchen die in vitro Aromatisation in limbischen Geweben und im Hypothalamus nachgewiesen (100, 107, 119, 138), wobei die Aktivitäten bei den Spezies sehr verschieden sind. Gewebe, die bei den autoradiographischen Experimenten (144) durch Testosteron und/oder Östrogen markiert wurden, zeigten Aromataseaktivität, besonders aber jene, die von beiden Steroiden markiert wurden, also vorderer Hypothalamus und praeoptisches Gebiet (144).
Wie erwartet zeigte der Cortex keine oder nur sehr geringe Aktivität. Übereinstimmend fand sich in der Hypophyse verschiedner Spezies keine Testosteronaromatisation trotz bekannter autoradiographischer Östrogenspeicherung (92, 144). Dieses Gewebe weist dagegen die höchste 5α-Reduktaseaktivität auf (84).

Bestätigt wurden diese in vitro Experimente durch Ergebnisse am isolierten Rhesushirn, wo nach Gabe von radioaktiv markiertem Testosteron Östron und Östrandiol sowohl im Perfusat als auch im limbischen

System und Hypothalamus gefunden wurde, nicht jedoch in der Hypophyse. Es entstand jedoch 3 - 5 mal mehr Östrogen aus $\Delta 4$ als aus Testosteron (42, 105).

Wie bei der 5α Reduktion des Testosterons zeigt auch die Aromatisation einen deutlichen Geschlechtsunterschied und eine Aktivitätsänderung besonders während der"kritischen Periode". Bei der Ratte ist die Aktivität des männlichen Hypothalamus 2 - 3 mal so groß wie die der weiblichen.

In limbischen Strukturen beträgt dieses Verhältnis 2 : 1 (105). Auch hier ist eine erhöhte Aromatase-aktivität während der sogenannten "kritischen Phase" zu verzeichnen (siehe Fig II.5). In dieser Periode, die sich durch hohe testiculäre Androgenproduktion auszeichnet, ferner durch erhöhte Östrogenbindung im Plasma beider Geschlechter ist also beim männlichen Neugeborenen die Östrogenbildung aus Testosteron in den mit der sexuellen Hirndifferenzierung verknüpften Geweben erhöht, bei weiblichen Neugeborenen die 5α-Reduzierung. Dies könnte dafür sprechen, daß die eigentlich für die sexuelle Diffrenzierung verantwortlichen Metabolite Östrogene sind, vor denen sich das weibliche Neugeboreme durch vermehrte Plasmabindung und durch Verstoffwechslung des Testosteron zu DHT schützt. Abb. II.5. zeigt den zeitlichen Verlauf der in vitro Aromatisation von T in verschiedenen Hirnanteilen neugeborener Ratten. Ordinate: UWR je Tier (% x 10^3). (nach 39)



Mir scheint, daß zumindest bei der Ratte an der zentralen Rolle der Östrogene für die neuroendokrine Differenzierung kein Zweifel besteht. Folgende Fakten sprechen dafür (102, 105):

1. DHT und andere 5α-reduzierte Metaboliten bewirken keine Vermännlichung dieser Strukturen bei weiblichen und kastrierten männlichen Ratten.
2. Eine derartige Wirkung von Testosteron und Δ 4 Androstendion, deren Umwandlung zu Östrogenen nachgewiesen ist, kann im noch stärkeren Maße durch Östrogene erzielt und durch Antiöstrogene verhindert werden.
3. Neben der Hirndifferenzierung können beim männlichen Tier auch die Androgenwirkungen wie Einleitung der Pubertät und Gonadotropinkontrolle durch Östrogene erzielt werden, bzw. durch Antiöstrogene verhindert werden.

Naftolin et al (105) fassen die Rolle der Androgene und Östrogene durch folgendes Schema zusammen:

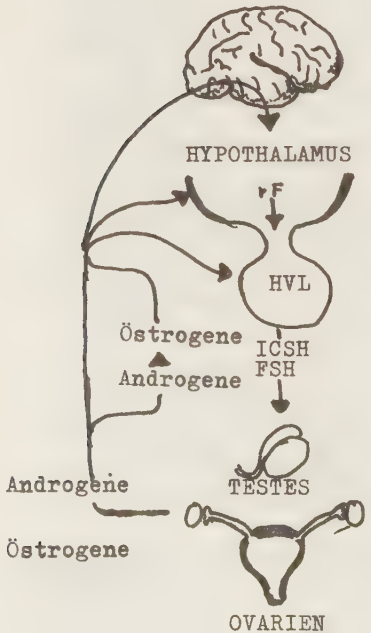


Abb. II.6 gibt einen Überblick über die zentralen u. peripheren Wirkungen d. Sexualhormone

1. Sexuelle Differenzierung d. Neuroendokrinum
2. Beeinflussung d. Pubertätsbeginns
3. Feedback-Kontrolle der Gonadotropine
4. Beeinflussung des Sexualverhaltens

4. Radioaktives Testosteron markierte bei autoradiographischen Experimenten zwar das Cytoplasma, aber nur ganz wenige Zellkerne. Die Radioaktivität der Kerne wurde im wesentlichen als Östradiol identifiziert (82). Radioaktives Östrogen hingegen markierte auch die Zellkerne (144). Da diese der Ort der durch die Hormone abgerufenen genetischen Aktivität sind, spricht auch diees Experiment für Östrogen als wirksamen Metaboliten.
Nach dem eben gesagten ist also Testosteron als Praehormon nicht nur für DHT, sondern vor allem auch für Östrogene zu betrachten (15).
Die strengere Differenzierung zwischen männlich und weiblich wirkenden Sexualhormonen läßt sich zumindest auf zellulärer Ebene im neuroendokrinen Gewebe nicht mehr aufrechterhalten (103).

12. Zelluläre Wirkung von Testosteron in neuroendokrinen Geweben

Relativ gut erfaßbar sind die Makrowirkungen dieses Hormons. Wie aber wird die Einzelzelle des neroendokrinen Gewebes so beeinflußt, daß sie diese im Verband mit den anderen Zellen erzielen kann?

12.1. Gene

Zunächst einmal gilt, daß jede organische Leistung des Organismus an das Vorhandensein dafür zuständiger Gene geknüpft ist. Diese Erbsubstanz befindet sich in Form von DNS in den Chromosomen des Zellkerns, und ihre Information kann dort abgerufen und in Handlungsanweisungen für die Zelle transformiert werde.
Nun ist aber in jeder Einzelzelle die gesamte genetische Information des jeweiligen Organis-

mus vorhanden, also auch einige für die jeweilige Zellfunktion irrelevante Informationen. Ferner soll die Zelle auch nicht zu jedem Zeitpunkt quantitativ dieselbe Leistung beitragen, sondern eine jeweils auf die Bedürfnisse des Gesamtorganismus abgestimmte.

12.2. Hormone

Um diese sinnvolle Abstimmung zu erreichen, gibt es u.a. das interzelluläre Kommunikationssystem der Hormone.
Das eben in allgemeiner Form Gesagte gilt für Testosterone und für neuroendokrine Gewebe natürlich entsprechend. Wie unter I.4.4. schon erwähnt, sind dazu folgende Zwischenschnitte nötig:

12.2.1. Aufnahme aus dem Blut evtl. mittels eines speziellen Rezeptor-Transportsystems der Zellmembran. Ein solches ist für Testosteron in neuroendokrinen Geweben bisher jedoch noch nicht nachgewiesen.

12.2.2. Intrazellulärer Metabolismus, d.h. Umwandlung in die aktive Form, erfolgt dort, wo das ins Blut sezernierte Hormon nur als Praehormon, als Transportform fungiert. Dies ist beim Testosteron der Fall. Östrogene, DHT und Androstandiol sind die bisher als wirksam erkannten Metaboliten.

12.3. Rezeptoren

Kopplung an Rezeptormoleküle von Proteincharakter und Transport in den Zellkern. Dort erfolgt evtl. eine Umkopplung an einen kernspezifischen Rezeptor. Diese Rezeptoren sind Voraussetzung dafür, daß das Hormon seine Wirkung, die Aktivierung genetischen Materials, überhaupt entfalten kann, denn es scheint so zu sein, daß nur der Hormon-Rezeptorkomplex und nicht das Hormon allein wirksam ist (24).

Es ist die Zelle selbst, die diese Voraussetzung schaffen muß, und man könnte den Begriff Target-Zelle auch mit Rezeptorzelle umschreiben (157). Rezeptoren für Östradiol (21, 24, 157), Testosteron (67, 128) und/oder DHT (21, 70, 71, 72, 141, 157) sind in neuroendokrinen Geweben verschiedener Tierspezies bisher nachgewiesen. Bei der Ratte z.B. in Hypophyse (21, 24, 128, 157), Hypothalamus (21, 24, 71, 141) und in limbischen Strukturen.

Über die hohe Spezifität bei geringer Kapazität des Östrogenrezeptors besteht weitgehend Einigkeit. Beim Androgenrezeptor gibt es widersprüchliche Berichte: er scheint sowohl DHT als auch Testosteron in geringem Maße auch noch Östrogen zu binden. Ob aber die Bindungsfähigkeit für Testosteron oder DHT überwiegt, ist umstritten (24). Die Konzentrationen der Rezeptoren weisen deutliche Unterschiede in verschiedenen Hirnabschnitten auf, so fand sich für die männliche reife Ratte eine Androgenrezeptorkonzentration von Hypophyse > Septum > Hypothalamus; kein Rezeptor wurde im Cortex gefunden. Dies stimmt voll mit den autoradiographischen Befunden Stumpfs überein.

Besonders interessant ist ein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Konzentration von Östrogenrezeptoren: Bei 28 Tage alten Ratten fand sich im Hypothalamus bei den weiblichen Tieren 15% mehr Rezeptor (4), in der Hypophyse, die im Vergleich dazu bei beiden Geschlechtern ungefähr doppelt so viel Rezeptoren je Gewichtseineheit besitzt, lag jedoch kein signifikanter Geschlechtsunterschied vor.

Zusammen mit der Tasache, daß bei Mäusen und Ratten in der kritischen Phase ein zusätzlich neonatales, hormonbindendes Protein (NHBP) (44) von hoher Kapazität und geringer Spezifität gefunden wurde (73,119), während der Erwachsenenrezeptor mit geringer Kapazität aber hoher Spezifität erst ab dem 5. Lebenstag

nachweisbar war (5, 44), gibt dies zu der Vermutung Anlaß, daß auch die Rezeptoren bei der neuroendokrinen Sex-Differenzierung mitbeteiligt sein könnten. NHBP und höhere Östrogenrezeptorkonzentration in unreifen weiblichen Tieren könnten nämlich auch als Schutzmechanismen des weiblichen Neuroendokrinum vor zuviel Östrogen und Androgen fungieren, die die Vermännlichung dieser Strukturen verhindern sollen (4, 44). Auffällig ist jedenfalls das Auftreten der Östrogenrezeptoren genau am Ende der kritischen Periode.

12.4. Beeinflussung der Genaktivität

Diese kann z.B. beim Östrogen darin bestehen, daß im tonischen Zentrum die Gonadotropinproduktion unterdrückt wird, während diese im cyklischen Zentrum aktiviert wird. Nach der Theorie von Monod geschieht dies durch Interaktion des Hormon-Rezeptorkomplexes mit Suppressor- bzw. Permittor-Stellen des Gens, wodurch dann die Informationsweitergabe an die Messenger RNS und damit z.B. die Gonadotropinproduktion unterdrückt oder freigegeben wird.
Bei der Prägung neuroendokriner Gewebe scheint die Hormonwirkung jedoch in einer noch nicht weiter erforschten dauernden Änderung der Genexpressivittät zu liegen (92), d.h. die Aktivierung bestimmter genetischer Informationen ist in dieser Zelle für immer unmöglich gemacht, dafür können dann evtl. andere Informationen abgerufen werden. Durch die durch das jeweilige hormonelle Milieu geänderte Genexpressivität könnten also die geschlechtsspezifischen Unterschiede im Sexualverhalten der Ratte und die Unterdrückung des cyklischen Zentrums bei der männlichen Ratte erklärt werden.

13. Warum ein Praehormonsystem?

Bei der Gonadotropinregulation der männlichen Ratte war berichtet worden, daß Testosteron intracellulär erst in Östrogene und vor allem DHT umgewandelt werden muß, ehe es seine negative feed-back-Kontrolle der Gonadotropinsekretion ausüben kann. Nur zum geringen Teil ist bereits im Blut DHT bzw. Östrogen daran beteiligt. Wenn die Herstellung des unmittelbar wirksamen Informationsträgers im Informationsgeber (Hoden) möglich ist, warum bedient sich der Organismus einer Transportform, scheinen doch die Nachteile klar auf der Hand zu liegen? Sie bestehen in Verlusten beim Transport, inadäquatem Metabolismus am Zielort, Notwendigkeit verschiedener Transfersysteme und energieverbrauchendem Metabolismus und der Notwendigkeit eines vielfach abgestuften und ineinander greifenden Kontrollsystems.
Letzters ist aber gerade der große Vorteil eines solchen Systems. Produktion, Aufnahme in die Zelle, Metabolismus, Bindung an Rezeptoren und Transport in den Zellkern sind jeweils getrennt zu regulierende Möglichkeiten der Feineinstellung, mit der auch noch der Zielzelle selbst Regulationsmöglichkeiten gegeben sind. Durch eine inaktive Transportform sind ferner ungewollte Aktivitäten der Hormone ausgeschlossen. Ferner ist es möglich, durch ein Praehormon die in verschiedenen Zellen durch verschiedene Metaboliten induzierten Wirkungen zu erreichen.

14. Zusammenfassung

14.1. Hypothalamus und limbische Strukturen männlicher und weiblicher Ratten unterscheiden sich durch die Fähigkeit zum positiven Östrogen feed back und damit zur cyklischen Gonadotropinfreisetzung bei letzteren, ferner in der Auslösung des geschlechtsspezifischen Sexualverhaltens.

14.2. Diese Geschlechtsdifferenz ist nicht genetisch festgelegt, sondern beim männlichen Tier in der praenatalen und postnatalen Phase bis zum 5. Lebenstag durch Testosteron bzw. seinen Metaboliten über eine bleibende Änderung der Genexpressivität herbeigeführt. Ist der Testosteronspiegel niedrig (wie beim weiblichen Tier), erfolgt automatische Differenzierung in weibliche Richtung.

14.3. Die Testosteronproduktion des Testes erfolgt unter dem Einfluß von mütterlichem Choriongonadotropin und evtl. foetalen Gonadotropinen. Sie ist z.Z. der sexuellen Differenzierung besonders hoch.

14.4. Morphologisch lassen sich die relevanten Strukturen nicht ganz bestimmten Hirnarealen zuordnen. Dennoch erfolgt die tonische Gonadotropinregulierung vornehmlich im basalen mittleren Hypothalamus, die cyklische im praeoptischen Gebiet. Die für das Sexualverhalten relevanten Strukturen sind im limbischen System zu suchen. Das Ausmaß einer eigenständigen Rolle der Hypophyse bei der Gonadotropin regulation ist nicht genügend gekl ärt.

14.5. Um seine intrazelluläre Wirkung entfalten zu können, muß das Praehormon Testosteron erst in aktive Metaboliten umgewandelt werde. Diese sind Östrogene (vor allem für die sexuelle Differenzierung verantwortlich),

DHT und Androstandiol (beim männlichen Tier vor allem für Gonadotropinkontrolle verantwortlich). Ferner bedarf es für die Hormonwirkung eines spezifischen Rezeptors, der von der Zelle gebildet wird.

14.6. Neben der wesentlich geringeren Testosteronproduktion sind wahrscheinlich auch noch Plasma und zelluläre Rezeptoren, ferner die hohe 5 α Reduktaseaktivität für den Schutz des weiblichen Neuroendokrinum vor Testosteron und Östrogen verantwortlich.

II. B. Sexuelle Differenzierung neuroendokriner Gewebe unter Testosteroneinfluß beim Menschen (?)

Die Frage, inwieweit auch das menschliche Neuroendokrinum einer hormonell gesteuerten Differenzierung unterliegt ist momentan, nachdem die Tierexperimente zu überschaubaren und ineinandergreifenden Ergebnissen geführt haben, Gegenstand intensiver Forschungsarbeiten. Nachdem die Differenzierung der Genitalanlagen prinzipiell ähnlich verläuft wie bei niederen Säugern (Konzept von Jost (65, 66)), stellt sich diese Frage umso mehr. Nun lassen sich natürlich in vivo Experimente beim Menschen nicht machen. Man ist deshalb auf "Experimente der Natur" und in vitro Experimente mit verschiedenen neuroendokrinen Geweben angewiesem. Unser Bild von der neuroendokrinen Differenzierung wird deshalb nie so vollständig sein können wie das bei Tieren. Anhand von Parallelen und Unterschieden zu den Ergebnissen von Tierexperimenten lassen sich jedoch gewisse Rückschlüsse ziehen. Einige der bekanntgewordenen Ergebnisse bei Foeten seien nun referiert. Dabei soll die Frage untersucht werden, ob nach diesen Ergebnissen die Konzeption der hormonellen Differenzierung auch des Neuroendokrinum auf den Menschen übertragbar ist.

1. Testosteronproduktion bei Foeten

Die Differenzierung der Genitalanlagen unter Testosteroneinfluß bzw. -ausschluß findet von der 7. bis etwa 20. Schwangerschaftswoche (SSW) statt. (18, 66, 129, 137). Genau während dieser Zeit erreicht die Testosteronproduktion durch den Foeten ein Maximum, das in der weiteren Schwangerschaft und im frühkindlichen Lebensalter nie mehr erreicht wird. Dies drückt sich aus in einem peak der Testosteronkonzentration im Nabelvenenblut (26, 123) und in der Testosteronkonzentration im

im foetalen Hodengewebe (26, 124, 126) in der 11. - 20. Woche. Ferner in der Tatsache, daß morphologisch und histochemisch eine starke Proliferation und Differenzierung der Leydigzellen gefunden wurde (134).

Zur Anschauung möge Tab. II.6. dienen:

	Mütter	Foet bzw.Neug.	Foet bzw.Neug.
8. - 20. Woche	20,3/0,98	11,1/3,7	8,0/0,96
Neugeborenes	22,0/ -	16,8/0,8	19,0/0,5
zum Vergleich:	Erwachsene	6,5/5,25	
	"	1,8/0,37	

Gesamthydroxysteroide/Testosteron im Serum von Foeten und Neugeborenen bzw. deren Mütter in ng/ml Serum (nach Diez, D'Aux und Murphy (26)).
(Die Hydroxysteroide stammen nur zum Teil aus den Hoden, zum größeren Teil aus der Nebenniere u. Placenta).

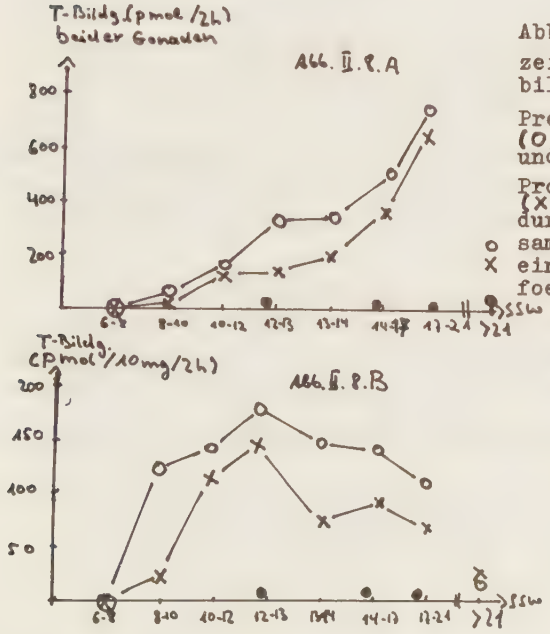


Abb. II.8. A u. B
zeigen die Testosteronbildung aus
Pregnenolon - 7α-3H
(○·♂ , ●·♀)
und
Progesteron - 1,2 - 3H
(×·♂)
durch die Gonaden insgesamt und pro Gewichtseinheit als Funktion des foetalen Alters bei männlichen u. weiblichen Foeten (nach 137)

Die Testosteronbildung durch die Testes setzt eine gewisse Reife des zellulären Enzymsystems voraus. Vor der 7. Woche ist eine testiculäre Hormonproduktion nicht nachzuweisen (137). Ab der 8. Woche ist zwar keine de novo Synthese, jedoch eine Synthese aus höheren Vorstufen, die die foetoplacentare Einheit bildet, möglich. Erst im späteren Foetalalter ist dann das Enzymsystem für die de novo Synthese ausgereift.
Dabei ist die Frage, ob die Testosteronbildung eine den Testes inhärente Fähigkeit, die dann evtl. auf das Gonatropinsekretionsmuster einwirkt, oder eine primär durch Gonadotropine induzierte Leistung ist, nocht nicht geklärt (137). Auch hier ist die Frage, ob die Henne oder das Ei zuerst da war, nicht entschieden.
Eindeutig geklärt ist jedoch, daß der Testosteronpeak zwischen der 11. und 20. Woche unter Gonadotropineinfluß zustandekommt. Hauptsächlich ist das placentare Chorion-gonadotropin (HCG) dafür verantwortlich, trotz seines Abfalls ab SSW 12. (18). Denn FSH und ICHS sind im foetalen Serum erst ab SSW 12 nachweisbar und steigen dann bis zur 16. Woche an, um dann wieder abzufallen (18). Dabei ist die HCG-Konzentration bis zur 20. Woche immer noch höher als die FSH und ICSH Konzentration, ferner ist aus Bioassayexperimenten eine 2 bis 6 fach höhere Potenz von HCG im Vergleich zu FSH und ICSH nachgewiesen (18).
Genau in die Zeit dieses Testosteronpeaks fällt auch die Differenzierung des Hypothalamus und anderer neuroendokriner Gewebe. Da dieser Peak bei weiblichen Foeten nicht vorhanden ist, wäre die Voraussetzung des Konzepts der neuroendokrinen Differenzierung unter Hormoneinfluß,

der geschlechtsspezifische Unterschied im foetalen Testosteronspiegel, also gegeben.

2. Einflüsse von foetaler Androgenexposition bzw. Androgenresistenz auf das Neuroendokrinum beim Menschen

Unter den foetalen Entwicklungsstörungen sind zwei endogene Störungen des Testosteronstoffwechsels bekannt. Zum einen das angeborene Adrenogenitale Syndrom. Dieses geht infolge eines Enzymdefekts (21 oder 11 Hydroxylase bzw. 3 ß Dehydrogenasemangel) in der Corticoidproduktion der Nebennierenrinde und nachfolgender überschießender ACTH Stimulation mit einer hohen Androgenproduktion der Nebennieren einher. Beim Mädchen resultiert daraus ein mehr oder weniger deutlicher Pseudohermaphrodismus femininus, der meist leicht zu erkennen ist, worauf die überschießende ACTH Produktion durch Corticoidsubstitution beseitigt werden kann. Durch eine chiroplastische Operation kann dann auch das Genitale umgewandelt werden. Das AGS beim männlichen Neugeborenen findet seinen Ausdruck nur in einer Penisvergrößerung, ist deshalb schwerer zu erkennen und wird oft nicht früh genug entsprechend therapiert.

Zum anderen gibt es das Syndrom der testiculären Feminisierung. Diesem beim Knaben auftretenden Krankheitsbild liegt eine Teststeronresistenz der Zielgewebe zugrunde, die genotypisch männlichen Kinder kommen phänotypisch als Mädchen zur Welt. Wie wirken sich diese Störungen nun auf das Gonadotropinsekretionsmuster, psychosexuelles Verhalten und Einsetzen der Pubertät aus?

2.1. Gonadotropinsekretionsmuster bei AGS Mädchen

Werden die Kinder einer frühzeitigen medikamentösen und chirurgischen Therapie zugeführt, so ist im geschlechtsreifen Alter meist eine cyklusgerechte Gona-

dotropin- und Ovarialfunktion vorhanden, auch die Konzeptionsfähigkeit ist normal (34). Auch bei Frauen, bei denen das AGS erst durch Einsetzen der Pseudopubertas praecox bemerkt wurde, kann eine normale Gonadotropinsekretion vorhanden sein (115).
Eine dauernde Unterdrückung der Cyklidität, wie wir sie nach tierexperimentellen Befunden erwarten müßten, hat also nicht stattgefunden. Dennoch ist damit nicht bewiesen, daß beim Menschen keine hormonelle Differenzierung des Neuroendokrinum stattfindet. Es könnte sein, daß in der "kritischen Periode" des Menschen, die in der frühen Schwangerschaft liegt, ein genügend hoher Androgenspiegel nicht erreicht wird, oder daß die gebildeten Androgene zwar die Differenzierung des äußeren Genitales, nicht aber die des Hypothalamus beeinflussen, vielleicht, weil sie nicht aromatisierbar sind.

2.2. Psychosexuelles Verhalten

Ehrhardt (34) u. Erhard und Money (35) haben anhand von Fragebögen versucht, das spätere Verhalten von frühzeitig behandelten AGS Kindern zu erfassen: So sollen die Mädchen zu rauhen Spielen neigen, die Jungen den Mädchen als Spielkameraden vorziehen, Führerpersönlichkeiten sein, rauflustiger sein, weniger mit Puppen spielen, sich weniger für ihre zukünftige Rolle als Ehefrau und Mutter interessieren, kein Interesse für schicke Kleider und Schmuck zeigen. Anzeichen für heterotypisches Sexualverhalten gab es nicht.
Bei den Knaben mit AGS sollen stark erhöhte Aggressivität, eine Neigung zum Anführen von Gruppen und ein kräftiger Körperbau auffallend sein. Ansonsten sollen sie aber eine normale psyhosexuelle Entwicklung zeigen.

Voraussetzend, daß es typisch jungenhafte und typisch mädchenhafte Verhaltensweisen gibt, kommt A.Erhard zu

dem Schluß, daß AGS-Mädchen eher jungenhafte Verhaltensweise haben, AGS-Jungen ganz besondere jungenhafte. Meiner Meinung nach sind obige Ergebnisse nur mit höchster Vorsicht zu bewerten. Über Art und Ausmaß von geschlechtstypischem Verhalten sind die Psychologen sich keineswegs einig. Selbst dies angenommen, ist deren hormonelle Bedingtheit durch obige Experimente nicht bewiesen. Sie könnten genausogut erziehungsbedingt sein, wurde doch zumindest ein Teil der AGS-Mädchen anfänglich wie Jungen erzogen bzw. könnte der berichtete kräftige Körperbau und darauf bezogene Umweltreaktionen zu entsprechenden psychischen Strukturen führen.
Eine eindeutige Bestätigung der hormonelle neuroendokrinen Differenzierung beim Menschen bieten diese Befunde nicht, weisen aber in die Richtung, der weitere Forschung nachzugehen hätte.

2.3. Einsetzen der Pubertät

Bei frühzeitig behandelten AGS setzt die Pubertät zum durchschnittlich selben Zeitpunkt ein wie bei normalen Kindern. Dies steht im Gegensatz zu Ergebnissen von Goy (52), der bei Rhesusaffen durch hohe Androgendosen während der Schwangerschaft bei den so beeinflußten Foeten eine Verzögerung des Eintritts der Menarche und auch ein verändertes Sexualverhalten festgestellt hat.

2.4. Über testicular feminisierte Menschen liegen weniger genaue Untersuchungen vor, da das Krankheitsbild selten ist. Über das Gonadotropinsekretionsmuster lassen sich keine Aussagen machen, da ja keine Ovarien, sondern im Leistenkanal liegende Hoden vorhanden sind. Die Frauen identifizieren sich als weiblich, sie sind in ihrem Verhalten von anderen Frauen nicht zu unterscheiden. Die fehlende Östrogenwirkung auf die Zielorgane während der Foetalzeit hat also zumindest in diesem Bereich keine Folgen hinterlassen (23).

3. Testosteronmetabolismus im foetalen Neuroendokrinum

Bei Rattenfoeten war über die Umwandlung zu DHT und anderen 5α-reduzierten Produkten, ferner zu Östrogenen und Δ 4 berichtet worden, wobei Östrogen das für die neuroendokrine Differenzierung hauptsächlich verantwortliche Agens zu sein scheint. Auch beim menschlichen Foeten werden seit Anwendung der Doppelisotopenmethode mehr und mehr Ergebnisse bakannt.

3.1. 5α-Reduzierung zu DHT

Schindler (132) untersuchte mit dieser Methode die prozentuale Umwandlung von Testosteron zu DHT bei 25 männlichen und weiblichen Foeten der 12. - 16. SSW (Tab. II.7.).

	Cerebrum	Hypothalamus
männl. Foeten	1,36% ± 0,27 n=13	4,36% ± 0,77 n=13
weibl. "	1,90% ± 0,48 n=10	3,73% ± 0,82 n=10

Die hohe Konversionsrate im Hypothalamus im Vergleich zum Cerebrum unterschied sich bei beiden Geschlechtern signifikant, die Geschlechterunterschiede in den jeweiligen Geweben jedoch nicht. Ferner wurde eine Korrelation der 5α-Reduktaseaktivität zwischen Cerebrum und Hypothalamus beim männlichen Foeten gefunden (Schindler, A.E., unveröffentlicht).
Auch Siiteri und Wilson (137) fanden im Hypothalamus eine deutlich höhere 5α-Reduktaseaktivität als im Cerebrum und in der Hypophyse, die aber dennoch bei weitem geringer warals die der Genitalanlagen beider Geschlechter.
Diese Ergebnisse stimmen z.T. mit den bei Ratten gefundenen überein. So weist die höhere 5α-Reduktaseaktivität des Hypothalamus auf die Bedeutung von DHT für dieses Gewebe hin. Im Hypothalamus neugeborener Ratten war aber die 5α-Reduktaseaktivität der weiblichen Tiere höher (96), später erfolgte eine An-

gleichung der Aktivitäten.
Welche Rolle DHT bei der neuroendokrinen Differenzierung beim Menschen spielt, läßt sich noch nicht sagen. Immerhin ist aber beim Mann - ähnlich wie bei der erwachsenen Ratte - die hohe Potenz zur ICSH-Senkung bekannt. So senken gleiche Mengen von DHT, Östrogen und Testosteron - über 6 Stunden infundiert - die ICSH-Spiegel auf 59 $\pm$ 5,2% (DHT), 79 $\pm$ 4,7% (Östradiol) und 82 $\pm$ 7,8% (T) (128). Dies macht eine wesentliche Rolle von DHT bei der Gonadotropinregulation des Mannes wahrscheinlich, schließt aber eine solche bei der neuroendokrinen Differenzierung nicht aus. Bemerkenswert ist jedenfalls, daß das tonische Zentrum beim Menschen sowohl auf aromatisierbare als auch auf nichtaromatisierbare Androgene, ferner auf Östrogene direkt anspricht. Dies gibt zu der Vermutung Anlaß, daß das tonische Zentrum bei beiden Geschlechtern prinzipiell gleich arbeitet, beim Mann nur in erster Linie mit negativer Testosteron DHT-Rückkopplung, bei der Frau mit negativer Östrogen-Rückkkopplung.

3.2. Aromatisierung zu Östrogenen

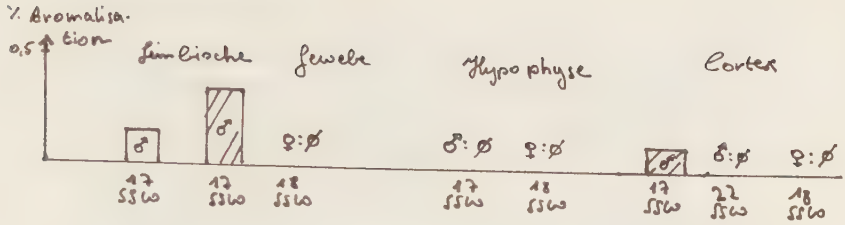
Ebenfalls Schindler (131) konnte bei 13 Foeten der 9. - 40. SSW die Aromatisierung von $\Delta 4$ Androstendion zu Östron zeigen. Wie bei foetalen und neonatalen Ratten (121) zeigte sich eine signifikant höhere Aktivität des Hypothalamus (0,595 $\pm$ 0,163%) im Vergleich zum Cerebrum (0,017 $\pm$ 0,007%). Ferner untersuchte Schindler (131, 132) bei einem 15-wöchigen Foeten simultan die Aromatisierung und die 5α-Reduktaseaktivität (Tab. II.8.).

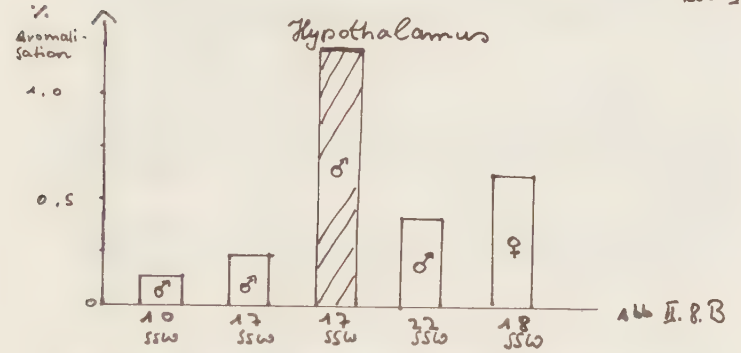
	Cerebrum	Hypothalamus
$\Delta 4 \rightarrow$ Östrone	0,07%	1,40%
T $\rightarrow$ DHT	1,15%	7,11%

Naftolin et al (101) fanden in limbischen und septalen Geweben zweier 17 Wochen alter männlicher Foeten Östronbildung von 0,11% im Hypothalamus bzw. von 0,019% im Cerebrum des einen Foeten, bzw. Östradiolbildung allein (0,051%) im Hypothalamus des anderen.

In einem anderen Experiment fand Ryan (126) beim männlichen Foeten eine Umwandlungsrate von 2,0%, beim weiblichen Foet von 0,75% im Hypothalamus, womit der foetale menschliche Hypothalamus das bei weitem aktivste Gewebe in einer Reihe von untersuchten Säugern war.
Ebenfalls Naftolin et al (102) untersuchten noch weitere Gewebe in verschiedenen Stadien der Schwangerschaft. Dabei ließ sich eine Steigerung der Aromataseaktivität im Hypothalamus und in limbischen Strukturen männlicher Foeten besonders um die 17. SSW herum feststellen, ferner eine deutlich höhere Aktivität des vorderen Hypothalamus im Vergleich zum hinteren bei beiden Geschlechtern.
In Cortex und Hypophyse konnte keine oder nur sehr geringe Aromatisierungsaktivität festgestellt werden (s. Auch Fig.II.8). Dies kann, zumindest bei der Hypophyse, an der kleinen Gewebemenge liegen, ferner an den ungenügenden experimentellen Bedingungen, ließ doch die Aromataseaktivität des Cortex erst nach Anwendung eines Spezialverfahrens in einem Fall beweisen. Wahrscheinlich wird die Aromataseaktivität aller untersuchten Gewebe infolge unzureichender technischer Bedingungen eher unterschätzt.

Abb. II.8. A u. B zeigen die prozentuale Umwandlung des T zu Östron bei verschiedenen Geweben zu verschiedenen Zeitpunkten. Bei den mit Spezialverfahren erzielten Ergebnissen wurde der dazugehörige Balken schraffiert (nach 38).





Naftolin et al (100) untersuchten des weiteren diencephales Gewebe, welches Bestandteile aus Hypothalamus und Eminentia mediana unfaßt, bei 2 männlichen Foeten (SSW 10 und 22). Auch hier zeigte sich eine deutlich höhere Aktivität dieser Gewebe (0,066% bzw. 0,17% Umwandlung zu Östron und 0,13% Umwandlung in Östradiol) als des Cortex, in dem in diesem Fall keine Aktivität nachgewiesen werden konnte.

Über die weitere Verstoffwechslung von 17 ß Östradiol zu Catechol (= 2 Hydroxy) Östrogenen in Hypothalamus, Cortex und limbischen Systemen (in absteigender Aktivität) berichtet Fishman et al (40). Über die Bedeutung dieses Stoffwechselweges und der Gegensatz zur Ratte besonders hohe corticale Aktivität ist nichts bekannt.

Berichte über ein foetonatales Östrogen + Androgenbindendes Protein (sexualhormonbindendes Globulin SHBG) im Serum und in der Cerebrospinalflüs-

sigkeit (118), und die Entdeckung eines hochspezifischen Östrogen bindendes Proteins mit geringer Kapazität besonders im Cortex und limbischen System, aber in relativ hoher Konzentration auch in Hypophyse und Hypothalamus lassen - ähnich wie bei der Ratte - auf eine besonders aktive Rolle des Östrogens (und auch der bindenen Moleküle) bei der neuroendokrinen Differenzierung schließen.

Beim Erwachsenen wird die Bedeutung der Aromatase einmal durch Ergebnisse von Naftolin (10) bestätigt, der die quantitativen Befunde der extragonadalen Umwandlung von Δ 4 zu Östron wie folgt zusammenfaßt (Tab. II.9.)

	Frauen	Männer
Produktionsrate von Δ4/24h	3400 g	1400 g
Konversionsrate Δ 4→Östron	1,3%	1,3%
Produktion von Östron aus Δ 4/24h	44 g	44 g
Prozentualer Anteil des aus Δ 4 enstandenen Östron an der Gesamt Östronprodukt.	25 - 50%	10 - 25%

Ferner sind - im Gegensatz zu dem berichteten Experiment (128) Ergebnisse bekannt (68, 113, 115), die bei Männern eine höhere Potenz des Östrogens als DHT und Testosteron in Bezug auf FSH und ICSH Senkung zeigten. Hier muß weitere Forschung Klarheit verschaffen.

Über die Bedeutung der Aromatisation im foetalen Neuroendokrinum ist damit wohl genügend Zeugnis abgelegt.

4. Zusammenfassung

Einige Anzeichen sprechen dafür, daß das Konzept der neuroendokrinen Differenzierung unter dem Einfluß von Testosteron und seiner Metaboliten auch für den Menschen gilt:

4.1. Eine nach Geschlechtern unterschiedliche Serumkonzentration von Testosteron zum Zeitpunkt der Hypothalamusentwicklung.

4.2. Einige Ergebnisse der Untersuchung von ASG-Mädchen.

4.3. Die nachgewiesene und besonders hohe 5α-Reduktase und Aromataseaktivität des Neuroendokrinum im Vergleich zum Cortex.
Weitgehend unklar ist bis jetzt jedoch, welche Metaboliten welche Differenzierung unmittelbar veranlassem.

III. Zielsetzung der Arbeit

1. Sollen die Umwandlungsraten von Testosteron zu DHT und weiter zu Androstandiol, und zu Δ 4 Androstendion in verschiedenen Geweben simultan erfaßt werden, um damit die quantitative Bedeutung dieser Stoffwechselschritte zu erforschen.

2. Sollen für jeden Metabolisierungsschritt die unterschiedlichen Aktivitäten zwischen Hypothalamus, Cerebrum und Cerebellum erfaßt werden, um damit zu Aussagen über die strukturspezifische Aktivität zu kommen.

3. Soll der Verlauf der Aktivitäten über die Zeit untersucht werden, um Klarheit über eventuelle Perioden besonders hoher oder niedriger Aktivitäten zu erlangen.

4. Evtl. Korrelationen zwischen einzelnen Geweben in Bezug auf eine Metabolisierungsleistung sollen ebenfalls untersucht werden.

IV. Untersuchungen

1. Vorbemerkung

Zur Untersuchung des Testosteronumsatzes in foetalem Cerebrum, Cerebellum und Hypothalamus wurde Gewebe von insgesamt 15 Foeten inkubiert, der Umsatz von Testosteron zu seinen Metaboliten Δ4-Androsten-3,17 dion (Δ4), 5α-DHT und 5α-Androstandiol wurde mit einer Doppelisotopenmethode bestimmt.
Die Foeten entstammten Schwangerschaftsabbrüchen, die über einen Zeitraum von anderthalb Jahren an der Universitäts-Frauenklinik in Tübingen aus medizinischer Indikation durchgeführt wurden. Sie wurden in der Regel nach medikamentöser Weheneinleitung (Prostaglandine) ausgestoßen, in wenigen Fällen erfolgte eine operative Ausräumung, in einem Falle kam es zur spontanen Ausstoßung einer abgestorbenen Frucht.

2. Materialien:

Sämtliche Stoffe waren von analytischer Qualität. Im einzelnen wurden verwendet:

2.1. Lösungsmittel und Chemikalien

Aqua dest.	bidest- u.entmineralisiert	
Äthylenglykol	Merck p.A.	
Benzol	Merck p.A.	
Celite	Merck p.A.	
Chloroform	Merck p.A.	Nr. 2445
Cyclohexan	Merck p.A.	Nr. 9666
Diäthyläther	Merck p.A.	Nr. 921
Dichlormethan	Merck p.A.	Nr. 6050
Dioxan	Merck p.A.	Nr. 9671
Essigsäureathylester	Merck p.A.	Nr. 864
Essigsäureanhydrid	Merck p.A.	
Isooktan	Merck p.A.	Nr.59050
Kiesegel nach Stahl	Merck p.A.	Nr. 7731
Ligroin	Riedel-Detlaen AG, Hannover	
Methan-Druckflaschen	Messer-Griesheim GmbH	
Methanol	Merck p.A.	Nr. 6009

Phosphatpuffer p H 7,4	(aus 9,596 di-Natriumhydrogenphosphat -2hydrat + 1,743 g kH_2PO_4 mit Aquadest auf 1000 ml aufgefüllt)	
POPOP (Permafluor TM 25x)	Packard	Nr. 600 3004
Pyridin	Merck p.A.	Nr. 7460
Stickstoff-Druckflasche	Messer-Griesheim GmbH	
Toluol	Merck p.A.	Nr. 8335
Glucose-6-Phosphat	Boehringer Mannheim	Nr. 15307
Verwendete Enzyme:		
Glucose-6-Phosphat Dehydrogenase	Boehringer Mannheim	Nr. 15304
$NADPH^+$	Boehringer	Nr. 15600
NADP	Boehringer	Nr. 15600

2.2. Kristalline Steroide:

Als Standard- und Referenzsteroide - in Methanol gelöst bei der Dünnschichtchromatographie (s.d.) und in kristalliner Form bei der Kristallisation (s.d.) - wurden verwendet:

5α-Androstan-3on-17ß ol (DHT) (für die Kristallisation als Acetat)

5α-Androstan-3ß, 17ß ol (A.diol) (für die Kristallisation als Diacetat)

4-Androsten-3,17-dion ($\Delta 4$)

Die Steroide wurden bezogen von Steraloids Inc., Wilton NH/Pauling N.Y.

2.3. Radioaktive Steroide:

^{14}C Testosteron Spez.Aktivität: 53,3mCi/mmol

Radioaktiv markiertes Androstandiol:

5α 1α, 2α(n)-^3H Androstan-3ß, 17ß-Diol Spez.Aktivität: 51 Ci/mmol

Radioaktiv markiertes DHT:

5 -Dihydrotsetosteron 1α, 2α(n) ^3H Spez.Aktivität: 40 000 - 60 000 mCi/mmol

Radioaktiv markiertes $\Delta 4$:

1,2,6,7(n)-^3H Androst-4en-3,17-dion Spez. Aktiv: 110 000 mCi/mmol

Die radioaktiven Steroide wurden vom Radiochemical Centre Amersham bezoge. Sie wurden vor Gebrauch in der Gradientenelutionssäule (Celitesäule) gereinigt: In die vorbereitete Säule wurden 50 ml Isooctan gegeben; weitere 100 ml Isooctan flossen unter leichtem N_2 - Überdruck nach. Es folgten durch ein zugeschaltetes Rührwerk vermischt 350 ml Isooctan und 350 l Äthylacetat, ebenfalls unter leichtem N_2-Überdruck. Das solchermaßen eluierte Steroid wurde in Fraktionen von ca. 10 ml vom automatischen Fraktionssammler aufgefangen und die Aktivität jeder 2. Fraktion im Counter bestimmt. Nur die Fraktionen mit maximaler Aktivität wurden weiter verwendet. Das gereinigte Steroid wurde eingedampft und in 100 ml Methanol gelöst. Nachdem die Aktivität von $\frac{1}{1000}$ des in Methanol gelösten Steroids bestimmt worden war, folglich 1 ml Lösung einer genau definierten Aktivität radioaktiven Steroids entsprach, konnte im weiteren Verlauf mit genau quantifizierbaren Mengen von Radioaktivität gearbeitet werden.

2.4. Verwendete Geräte und Hilfsmittel:

Eppendorf - Pipetten		Nr. 3130
Eppendorf - Pipettenspitzen 500		Nr. 2637
Halbmikroanalysenwaage	Fa. Mettler	Typ B 6
Homogenisator	Fa. Bühler	Nr. 1834
Gradientenelutionssäule		
Automat. Fraktionssammler	Serva-Linear II	
Kristallisationsgläschen	Jenaer Glas Fiolax	Nr. 2771
Liquid Scintillations Spectrometer "Tri Carb" mit angeschlossenem Absolute Activity Analyser	Packard	Nr. 3380 Mod. 544
Pasteur Pipetten 230 mm	Gr. B Brand	Nr. 7477
Plattenbeschichtungsapparat	Desaga Heidelberg	
Polyäthylenzählgläschen	W.Zinser Frankfurt/M.	

Rotationsverdampfer Typ V	Fa. Bühler	Nr. 411
Scanner II	Fa. Berthold	LB 2723
mit Ratemeter Integrator	Fa. Berthold	241 K
Schüttelbad		
Sprühgerät f.d.Dünnschicht-chromatographie	Fa. Desaga GmbH	

2.5. Messung der Radioaktivität:

Die Radioaktivitätsmessung im Anschluß an die Kristallisation wurde mit Hilfe des Tri-Carb-Liquid-Scintillations Spectrometers (Packard Mod. 3380) mit angeschlossenem Absolute Activity Analyser (Packard Mod. 544) durchgeführt. Die Proben wurden zuvor in Polyäthylengläschen übertragen, eingetrocknet und anschließend in 15 ml Scintillationsflüssigkeit gelöst. (Als Scintillationsflüssigkeit diente ein Gemisch aus 40 ml Permafluor TM 25 x (POPOP) und 960 ml Toluol). Nach dem Temperaturausgleich wurden die Proben dann jeweils dreimal für je 5 Minuten gezählt.
Die Lokalisation der radioaktiven Steroide auf den Dünnschichtchromatographieplatten erfolgte durch den Dünnschichtcanner II (Fa. Berthold (B 2723)) anhand der durch Linearschreiber aufgezeichneten Radioaktivitätsmaxima.

3. Liste der untersuchten Foeten und kurzgefaßten Indikationen:

An dieser Stelle seien in Kürze die Indikationen angegeben, aus denen heraus bei den jeweiligen Patientinnen Schwangerschaftsabbrüche vorgenommen wurden (soweit Informationen darüber vorlagen):

1. F.G. 214/76
   8. Schwangerschaftswoche (SSW)
      Foet: SSL (Scheitelsteißlänge) 10,5 cm
      SFL (Scheitelfußlänge) 15 cm
   psychiatrische Indikation

2. H.R. 824/75
   10. SSW
   Foet: SSL 11 cm
   SFL: 16 cm
   Uterus myomatosus, Varikosis im re.Adnexenber.

3. E.H. 998/75
   11. SSW
   Foet: SSL 9 cm
   SFL: 12 cm
   Z.n. zweimaliger Sektio, Harninkontnent I - II

4. E.F. 133/76
   12. SSW
   Foet: SSL 6 cm
   SFL 8 cm
   Uterus myomatosus

5. M.L. 950/75
   12. SSW
   Foet: SSL 7,5 cm
   SFL 9,5 cm

6. M.T. 971/75
   14. SSW
   Foet: SSL 7,5 cm
   SFL 10 cm
   Descensus uteri et vaginae, Portioektopie, Entwicklung einer urethrovaginalen Fistel li., Harnleiterstenose

7. R.E. 905/75
   14. - 15. SSW
   Foet: SSL 16,5 cm
   SFL 23,5 cm
   Rötelinfektion der Mutter

8. .. S. 1474/...
   15. SSW
   Foet: SSL 7,5 cm
   SFL 10 cm
   Einseitige Restniere mit chron. Pyelonephitis

9. .. K .....

15. SSW

Foet: SSL 11 cm
SFL 15,5 cm

Z. n. Hepatitis

10. R.G. 1098/75

18. SSW

Foet: SSL 12 cm
SFL 18 cm

Abortus incipiens febricis, Blutung seit 3 Wochen aus dem Uterus

11. .. T .....

18.SSW

Foet: SSL 15 cm
SFL 21 cm

12. U.M.

22. SSW

Foet: SSL ....
SFL ....

Rötelinfektion

13. A.S.

23. - 24. SSW

Foet: SSL 19,5 cm
SFL 28,5 cm

Bereits 2 Aborte; jetzt: Blasensprung, grünes Fruchtwasser, Placenta folgt zerrissen. Bei Nachcurretage Befund eines markstückgroßen Myoms, li. Uteruskante

14. M.L. 146/76

24. SSW

Foet: SSL 20 cm
SFL 28,5 cm

Cervixinsuffienz, Spontanabort

15. M.G. 1200/75

24. SSW

Foet: SSL ....
SFL 34 cm

Blasensprung, Spontanabort

4. Vorbereitung der Versuche

Für jedes zu inkubierende Gewebe wurde wie folgt ein Ansatz hergestellt: In einem 100 ml Erlenmeyerkolben wurden 1,7 Mio dpm entsprechende Menge von in Methanol gelöstem ^{14}C-Testosteron pipettiert, eingedampft und anschließend wieder in 10 ml Äthylacetat gelöst. 0,1 ml dieser Lösung (im folgenden kurz als " $\frac{1}{100}$ " bezeichnet) wurden nach gründlichem Umschütteln entnommen, in ein Polyäthylenzählfläschchen pipettiert, eingetrocknet und bis zur Bestimmung der Radioaktivität im Kühlschrank verwahrt.
Mit diesen $\frac{1}{100}$ war für jeden einzelenen Ansatz die genaue Ausgangskapazität des hinzugefügten ^{14}C-Testosteron gegeben; es bildete den Ausgangspunkt für die spätere Berechnung der Umwandlungsrate (s.u.).
Die im Erlenmeyerkolben 9,9 ml gelösten Steroide wurden unter Stickstoffventilation wider eingedampft. Außerdem wurde jedem Ansatz ein Reaktionssystem zugesetzt, welches das bei der 5α-Reduktion von Testosteron benötigte Wasserstoffion an energiereiche Phosphate gebunden immer aufs neue bereitstellte: 50 mg $NADP^+$ und 25 mg NADPH sowie als Substrat Glucose-6-Phosphat. Erst unmittelbar vor der Inkubation wurden noch 0,15 ml Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase hinzugefügt, die Glucose-6-Phosphat in Gluconsäurelacton-6-Phosphat überführt. Bei dieser Reaktion wird pro umgewandeltes Molekül ein Wasserstoffion frei.
Damit war die Herstellung der Ansätze beendet. Sie wurden bis zur Inkubation im Kühlschrank verwahrt.

5. Inkubation:

Die Foeten gelangten i.d.R. unmittelbar nach Ausstossung zur Inkubation. Das Gehirn wurde sorgfältig freipräpariert und Gewebestücke entnommen. Für den Ansatz wurde mit Hilfe einer Halbmikroanalysenwaage 100 mg (Feuchtgewicht) abgewogen und nach Zugabe von 10 ml

(zum Schutz vor Überwärmung) gekühlten Phosphatpuffers bei ca. 4000 U/min homogenisiert. Das Homogenisat wurde in einen der vorbereiteten Ansätze gegeben. Vor der Verarbeitung eines weiteren Gewebes wurden die Messer des Homogenisators zweimal mit Phosphatpuffer gespült. Waren alle gewünschten Gewebeproben aus einem Foeten entnommen und verarbeitet, wurden die Ansätze mit dem Homogenisat im Schüttelbad bei 37°C und unter Luftzutritt für 4 Stunden inkubiert. Exakt nach Ablauf dieser Zeit wurden die Ansätze aus dem Schüttelbad genommen und die Inkubation durch Zugabe von 50 ml Äthylacetat pro Ansatz gestoppt.

6. Interner Standard:

Um die im weiteren Verlauf der Gewinnung und Reinigung der radioaktiven Steroide zwangsläufig auftretenden Verluste später bei der Ausrechnung der Umwandlungsrate berücksichtigen zu können, wurde unmittelbar im Anschluß an das Abstoppen der Inkubation den Ansätzen ein interner Standard zugefügt. Da die Testosteronmetaboliten DHT, $\Delta 4$ und 5α Androstandiol aufgesucht und isoliert werden sollten, wurden die entsprechenden ^{3}H markierten Steroide in genau definierter Menge (je nach der zuvor in der Gradientinelutionssäule gereinigten Charge zwischen 1,8 und 2,0 Mio dpm) zu jedem Ansatz zugegeben. Aus dem Verhältnis der dpm des anfangs zugegebenen zum wiederaufgefundenen ^{3}H Metaboliten konnte dann die Verlust- bzw. Wiederauffindungsrate berechnet werden.

7. Extraktion und Kaltstandard:

Die Extraktion der Steroide aus der wässerigen Phase der Ansätze erfolgte durch dreimaliges zweiminütiges Ausschütteln mit jeweils 50 ml Äthylacetat in Schütteltrichtern mit Teflonhähnen. Die Steroide lösten sich aus dem Gewebe, gingen in die Äthylacetat-Phase über und konnten separat in Rundkolben aufgefangen

werden.
Der Inhalt dieser Rundkolben wurde anschließend mit Hilfe eines Rotationsverdampfers eingetrocknet. Nach erneuter Zugabe einer kleinen Menge Äthylacetat und sorgfältigem Umschütteln konnten die erneut gelösten Steroide mit Hilfe von Pasteurpipetten in dickwandige Reagenzgläser übertragen werden. Jedem Ansatz wurde für die darauffolgende Dünnschichtchromatographie jeweils einige mg nichtradioaktives DHT, $\Delta 4$, und Androstandiol als Referenzsteroid (s. u.) hinzugegeben. Der Inhalt des Reagenzglases wurde dann unter Stickstoffventilation eingedampft.

8. Acetylierung:

Vor der Dünnschichtchromatographie wurden die Steroide im Reagenzglas acetyliert, d.h. ein Acetylrest wurde an freie Hydroxylgruppen angekoppelt - so z.B. an die 3 ß- und die 17 ß-OH Gruppe des Androstandiol und an die 17 ß-OH Gruppe des DHT. Die beiden Ketogruppen des $\Delta 4$ banden keinen Acetylrest.
Durch diesen Schritt wurde die Wanderungsgeschwindigkeit der Steroide in dem jeweiligen Dünnschichtsystem verändert. Die Ankopplung polarer Acetylreste verstärkte die Bindung an die mobile Phase - entsprechend wurden die Steroide weiter "mitgenommen". In Vorversuchen zu dieser Arbeit war z.B. festgestellt worden, daß ohne vorherige Acetylierung Testsoteron und seine drei Metaboliten DHT, Androstandiol und $\Delta 4$ sich in der Dünnschichtchromatographie folgendermaßen entwickelten: $\Delta 4$ "wanderte" am weitesten, es folgten DHT und Testosteron, zuletzt Androstandiol. Diese Reihenfolge war bei verschiedenen organischen Fließmitteln und entsprechend verschiedenen Rf-Faktoren immer die gleiche. Wurden die vier Ste-

roide jedoch zuvor acetyliert, ergab sich ein anderes Bild. Charakteristischerweise lag dann Androstandiol, das die meisten Actylreste binden konnte, vorne, es folgten DHT und Testosteron, dann erst Δ 4. Diese Reihenfolge war gerade im Hinblick auf die zahlreichen Sterioisomere des Androstandiol von Vorteil, die sich über die längere Laufstrecke getrennt voneinander entwickeln und somit auch besser von dem gewünschten 3ß/17ß Diol isoliert werden konnten.
Die Acetylierung erfolgte jeweils mit 0,5 ml Pyridin und 0,5 ml Essigsäureanhydrid für 18 Stunden. Anschließend wurd das Reagens im erhitzten Wasserbad (ca. 70°C) Vakuum wieder eingedampft.

9. Dünnschichtchromatographie:

Mittels der Dünnschichtchromatographie wurden das unverstoffwechselte Testosteron sowie seine Metabolite voneinander getrennt und Verunreinigungen eliminiert. Dank der als Kaltstandard zugegebenen Referenzsteroide konnten die zu untersuchenden Metaboliten isoliert und gereinigt werden.
Die für die Chromatographie verwendeten Glasplatten wurden vor der Beschichtung mit Diäthyläther gereinigt. 40 g Kieselgel und 80 ml Aqua dest. wurden im Erlenmeyerkolben vermischt und mit dem Beschichtungsapparat nach Stahl der Fa. Desaga auf jeweils 5 Platten aufgetragen. Die Platten wurden bei Zimmertemperatur getrocknet und anschließend im Trockenofen bei 110°C aktiviert.
Die eingetrockneten Steroide im dickwandigen Reagensglas wurden mit wenigen Tropfen Äthylacetat gelöst, umgeschüttelt und mit Pateurpipetten möglichst kleinflächig in Höhe der Startlinie unter Heißluftzufuhr auf die Kieselgelplatten aufgetragen . Die Reagensgläser wurden noch zweimal mit einigen Trop-

fen Äthylacetat nachgespült und die Lösung jeweils an gleicher Stelle auf die Platten gegeben. Auf diese Weise war gewährleistet, daß ein Maximum an Steroiden zur Chromatographie kam.
Die Platten wurden in verschließbare Glasbehälter gestellt, in die zuvor 200 ml des entsprechenden Fließmittelsystems gegeben worden waren.
Folgende Systeme wurden nacheinander verwendet:

Dünnschicht 1: Isooctan 130 ml + Äthylacetat 70 ml
" 2: Chloroform 200 ml
" 3: Chloroform 195 ml + Äthylacetat 15ml
" 4a: Dichlormethan 190 ml + Dioxan 10 ml für Δ 4
" 4b: Benzol 180 ml + Äthylacetat 20 ml (DHT und Androstandiol)

Alle Dünnschichten - mit Ausnahme von DS 4b - wurden 2mal entwickelt, d.h. nachdem das Fließmittel bis an die obere Begrenzung gelangt war, wurde es mit Heißluft abgedampft und die Platte erneut in den Glasbehälter mit Fließmittel gestellt.
War eine Dünnschicht abgeschlossen, wurden die Platten zunächst getrocknet. Dann wurde mit Hilfe des Scanners einChromatogramm aufgezeichnet, wobei die Lokalisation der Aktivitätsmaxima mit der Lokalisation der nichtradioaktiven Kaltstandarde verglichen wurde. Diese ließen sich durch Besprühen der Platte mit Aqua dest. darstellen; sie zeigten sich dann als weiße Flecke.
Dünnschicht 1 diente der Trennung der drei zu untersuchenden Metaboliten; entsprechend ihren Rf-Faktoren wanderten sie verschieden weit mit der mobilen Phase des Dünnschichtsystems. Mit Pasteurpipetten wurden die Bereiche, in denen die Referenzsteroide sichtbar gemacht worden waren, umfahren und mit in Alkohol gereinigten Rasierklingen sorgfältig von der Platte abgekratzt. Die Metabolite des Testoste-

ron - an das abgekratzte Kieselgel gebunden - wurden jedes für sich in eine Glasfritte gefüllt und mit Äthylacetat eluiert. Die entstandenen Eluate wurden für die weitere Bearbeitung unter Stickstoffventilation eingetrocknet.
Dünnschichten 2 - 4 dienten der weiteren Reindarstellung der Steroide. Hier liefen die in Dünnschicht 1 getrennten Metabolite jeweils für sich in einem Dünnschichtsystem.

10. Entnahme des "$\frac{1}{20}$"

Nach Abschluß der vier Dünnschichtchromatographien wurde das Eluat in 10 ml Äthylacetat gelöst, 0,5 ml ("$\frac{1}{20}$") in ein Polyäthylenzählfläschchen überführt und beide Fraktionen unter Heißluft getrocknet. Dieses $\frac{1}{20}$ der gereinigten Steroide diente später der Berechnung der Wiederauffindungs- und der Umwandlungsrate (s.u.).

11. Kristallisation zur konstanten $^{3}H/^{14}C$-Ratio

Das unter Stickstoffventilation erneut eingedampfte Eluat wurde mit drei kleinen Portionen Äthylacetat in ein Kristallisationsgläschen übertragen und anschließend wieder eingedampft. Es wurden eine Spatelspitze des jeweiligen nichtradioaktiven Referenzsteroides in kristalliner Form hinzugefügt.
Die Steroide wurden im Wasserbad bei ca. 90°C in Methanol vollständig gelöst und bei Zimmertemperatur dreimal auskristallisiert: Dabei wurden für jede Kristallisation jeweils einige Tropfen organischer Lösung zugegeben (vgl. Tabelle),

Kristallisationssysteme

1.	System	Methanol	+	3 - 4	Tropfen	Äther
2.	"	"	+	"	"	Ligroin
3.	"	"	+	"	"	Cyclohexan

Die Grenzflächen zwischen dem Methanol und der zugegebenen organischen Substanz wirkten als Anregung zur

Kristallisation; diese dauerte zwischen 2 und 48 Stunden. Im Kristall waren dann kaltes Rferenz- und radioaktives Standard miteinander verbunden.
Die Mutterflüssigkeit, der flüssige Überstand über dem Kristall, wurde in ein Polyäthylenzählfläachchen pipettiert und eingetrocknet. Von dem Kristall wurde ein kleiner Teil entnommen und in ein weiteres Zählfläschchen gegeben, der Rest wurde der nächsten Kristallisation zugeführt (erneute Lösung mit dem Referenzsteroid in Methanol, Zugabe der entsprechenden organischen Flüssigkeit, Kristallisation). Am Ende lagen jeweils eine Mutterflüssigkeit (MF) und ein Kristall (Kr) - beides unter Heißluft getrocknet - aus 3 Kristallisationsgängen in Zählfläschchen vor.
Es wurden jeweils 15 ml Szintillationsflüssigkeit zugegeben, die Temperatur der Proben auf 3 - 6° C im Kühlschrank gesenkt und anschließend dreimal für 5 Minuten die Radioaktivität, d.h. die $^{14}C/^{3}H$-Ratio im Counter gemessen.

12. Berechnung der Umwandlungsrate:

Die Umwandlungsrate gibt an, wieviel Prozent des inkubierten ^{14}C-Testosterons in den jeweiligen Metaboliten umgewandelt wurde; sie ist ein direktes Maß für die Aktivität dse entsprechenden Enzyms bzw. Enzymsystems im inkubierten Gewebe. Der Berechnung der Umwandlungsrate lag folgende Rechnung zugrunde:

$$\frac{\text{Aktivität des inkubierten } ^{14}\text{C-Testosteron}}{\text{Aktivität des isolierten } ^{14}\text{C-Metaboliten}} \times 100 = \text{Umwandlungsrate (in \%)}$$

Ähnliche Berechnungen waren bereits von Schindler et. al. vorgenommen worden. Sie wurden für diese Arbeit in der folgenden Weise modifiziert:

(1) Wiederauffindungsrate (WAR)

Die WAR konnte mittels des anfangs den inkubierten Ansätzen zugefügten ^{3}H-markierten internen Standards berechnet werden. Was von ihm nach Verarbeitung der Probe "übriggeblieben" war, fand sich als ^{3}H-markierter Anteil m $\frac{1}{20}$(s.o.). Entsprechend ließ sich berechnen, wieviel vom inkubierten radioaktiven Material zurückgewonnen wurde:

$$\frac{^{3}H\text{-markierter Anteil des } \frac{1}{20} \text{ dpm x } 20}{\text{Interner Standard dpm}} \times 100 = \text{WAR (in \%)}$$

(2) Totale ^{14}C

Um die methodisch bedingten Verluste (durch Eluierung, Übertragung, in der Dünnschicht etc.) an radioaktivem Material nicht in die Berechnung der Umwandlungsrate miteingehen zu lassen, mußten die absoluten dpm ^{14}C-markierten Materials ermittelt werden, die sich ohne solche Verluste ergeben hätten. Dies erfolgte mit Hilfe der WAR:

$$\frac{^{14}C\text{-markierter Anteil des } \frac{1}{20} \text{ (dpm) x } 20}{\text{WAR}} \times 100 = \text{totale } ^{14}C$$

(3) Korrekturfaktor (KF)

Erst wenn sich die $^{14}C/H^{3}C$ Ration von einer Kristallisation zur anderen nicht mehr verschob, also eine konstante spezifische Aktivität erreicht war, konnte davon ausgegangen werden, daß das Steroid im Kristall rein dargestellt war. Diese konstante spezifische Aktivität stellte sich nicht immer sofort von der ersten auf die zweite Kristallisation ein. Speziell beim Androstandiol konnte man erst bei der 3. Kristallisation eine Reindarstellung annehmen - auch hier wieder infolge zahlreicher Steroidsomere, die während der Dünnschichtchromatographie nicht vollständig abgetrennt werden konnten. Da die Umwandlungsrate mit dem ^{14}C-Anteil des $\frac{1}{20}$ be-

rechnet wurde, mußte dieser Wert um den Faktor verringert werden, um den die konstante spezifische Aktivität der 3. Kristallisation gegenüber dem $\frac{1}{20}$ abgenommen hatte.

$$\frac{^{14}C/H^{3}C\text{-Ratio 3. Kristallisation}}{^{14}C/H^{3}\text{-Ratio } \frac{1}{20}} = KF$$

(4) Umwandlungsrate (UR)

Die Umwandlungsrate konnte anschließend leicht aus der bekannten Menge inkubierten ^{14}C-markierten Materials - dieses war mittels des bei der Vorbereitung der Ansätze (s.o.) abgezweigten $\frac{1}{100}$ bestimmt werden - und den um den Korrekturfaktor korrigierten totalen ^{14}C berechnet werden:

$$\frac{^{14}C \quad [dpm] \times KF}{^{14}C \text{ Anteil des } \frac{1}{100} [dpm]} = UR$$

(5) Beispiel:

Umwandlungsrate von Testosteron zu Δ 4 im foetalen Scrotum (Patientin F.G. 214/76). Folgende Werte sind bekannt:

Interner Standard (Δ 4): 2 030 122 dpm

$\frac{1}{100}$ d. anfangs inkubierten ^{14}C-Testosteron: 32 528,266 dpm

Nach der Dünnschichtchromatographie entnommen $\frac{1}{20}$

^{14}C-Δ 4: 933,333 dpm

^{3}H: 17 228,8333 dpm

$^{14}C/^{3}H$ Ratio d. $\frac{1}{20}$, 0,05417

$^{14}C/^{3}H$ Ratio d.3.Kristallisation: 0,04478

Wiederauffindungsrate: $\frac{17228,833 \times 20}{2030122} \times 100 = 16,9732\%$

Total ^{14}C : $\frac{933,33 \times 20 \times 100}{16,9732} = 10977,29$ dpm

KF : $\frac{0,04478}{0,05417} = 0,8267$

Umwandlungsrate : $\frac{109977,29 \times 0,8267}{32538,266} = 2,7941\ \%$

d.h. 2,7941 % des inkubierten ^{14}C-Testosteron wurden

durch die im foetalem Scrotum enthaltene 17 ß-Hydroxysteroid-Dehydrogenase zu Δ 4 umgewandelt.

13. Die Spezifität der Methode ist durch die Verwendung reiner, markierter und unmarkierter Steroide, wiederholter Chromatographie, Acetylierung und wiederholter Kristallisation zu konstanaten Isotopenratios bestimmt.

V. Resultate

15 Foeten von der 8. bis zur 24. SSW wurden mit der Doppelisotopenmethode auf die rozentuale Umwandlung von Testosteron zu DHT, $\Delta 4$ Androstendion und 5α-Androstandiol in Hypothalamus, Cerebrum und Cerebellum untersucht.
Zuerst soll - nach Geschlechtern verschieden - die mittlere Umwandlungsrate für jeden Metaboliten in den Geweben bestimmt werden, dann jeweils das Verhalten der Umwandlungsrate im Verlauf der Schwangerschaft graphisch dargestellt werden.
Um eine evtl. Korrelation zwischen der Hypothalamusaktivität und der der anderen Gewebe festzustellen, sollen für jeden Metaboliten die auftretenden Metabolisierungsunerschiede zwischen den einzelnen Geweben auf statitistische Signifikanz geprüft werden.

Zum Schluß (Tab. V.10) werden die gefundenen Umwandlungsraten und ihre Mittelwerte nach Geschlechtern getrennt nochmals zusammengefaßt!

V.1. DHT

In Tabelle V.1. bis V.3. sind für jeden Foeten von oben nach unten dargestellt:

- Die Aktivität von C 14 und H 3 von 1/20 (in dpm) und R 1/20, d.h. ratio C 14 zu H 3 von 1/20: C 14 1/20: H 3 1/20,
- Die Aktivität (in dpm) in den Mutterflüssigkeiten und Kristallen 1 - 3: MF 1, 2, 3; K 1, 2, 3.
- Die Wiederauffindungsrate in %: WAR
- Die totale C 14 Aktivität (in dpm): tot. C 14
- Der Korrekturfaktor: KF
- Das Endergebnis, die Umwandlungsrate (in %): UWR

Dabei gibt Tabelle V.1. die Ergebnisse des Hypothalamus, V.2. die des Cerebrum, V.3. die des Cerebellum wieder.

Mittels einer statistischen, zufallskritischen Auswertung wurde versucht, die Unterschiede der mittleren Umwandlungsraten von Hypothalamus (0,778 $\pm$ 0,7009 %), Cerebrum (0,6536 $\pm$ 0,7626 %) und Cerebellum (0,5880 $\pm$ 0,3730 %) auf ihre Signifikanz zu prüfen.

Es wurden durchweg einfache Varianzanalysen durchgeführt, als Signifikanzniveau wurde α = 0,05 verwendet. Den klassischen Varianzanalysen wurde zur Beurteilung der Varianzgleichheit der Bartlett-Test vorgeschaltet. Zeigten sich bei den Varianten signifikante Unterschiede, so wurde bei allen Meßwerten eine logarthmische Transformation vorgenommen. Anschließend wurden wieder klassische Varianzanalysen durchgeführt. Bei der möglchen Auswertung der Varianzanalyse zur simultanen stöchastischen Bewertung wurde der Scheffe-Test verwendet.

Leider ließen sich wegen der geringen Anzahl der Experimente und der großen Streuung keine statistisch signifikanten Unterschiede der 5α-Reduktaseaktivität in den verschiedenen Geweben nacheweisen. Immerhim zeigte der

Hypothalamus als neuroendokrines Gewebe wie erwartet die höchste Umwandlungsrate.
Wegen der geringen Anzahl der weiblichen Foeten (Mittelwerte: Hypothalamus 0,7708 ± 0,5253 > Cerebrum 0,6597 ± 0,2511 > Cerebellum 0,3711) ließen sich keine Anagaben über geschlechtsspezifische Unterschiede machen.

Tab. V.1.: DHT Hypothalamus

→ Foeten	1	2	3	4	5	6	7
C14 $\frac{1}{20}$	698	482,4	859	490,8	495,4	457,7	167,6
H3 $\frac{1}{20}$	48111	34424	137075	12640	24224	31315	32769
R $\frac{1}{20}$	0,01452	0,0140	0,0063	0,0388	0,0204	0,0146	0,0051
MF 1	0,01538	0,0201	0,0069	0,0372	0,0269	0,0233	0,0091
K 1	0,00908	0,0112	0,0042	0,0280	0,0180	0,0071	0,0028
MF 2	0,01053	0,0127	0,0088	0,0295	0,0203	0,0128	0,0039
K 2	0,01277	0,0052	0,0046	0,0260	0,0166	0,0065	0,0019
MF 3	0,01125	0,0081	0,0057	0,0295	0,0160	0,0133	0,0029
K 3	0,00833	0,0061	0,0041	0,0259	0,0175	0,0058	0,0014
WAR	17,6077	37,7953	50,1664	4,6260	26,5967	34,3823	35,9781
tot.C14	26446	25527	11415	70730	37252	26624	9316
KF	0,5737	0,4357	0,6508	0,6675	0,8578	34,3823	0,2745
UWR	0,2596	1,2201	0,4267	0,4925	2,7583	0,5902	0,1304

8	9	10	11	12	13	14	15
14,4	109,4	656,1	254,4	5973	531,2	2434	277,3
35,367	6143,9	56646	24785	69473	40194	97434	79749
0,04072	0,01784	0,0116	0,0103	0,0598	0,01322	0,02498	0,0035
		0,0163			0,0277	0,0350	0,0038
0,0057	0,0045	0,0094	0,0127	0,0344	0,0064	0,0201	0,0027
		0,0115			0,0143	0,0300	0,0046
0,0072	0,0080	0,0095	0,0177	0,01563	0,0052	0,0196	0,0027
		0,0099			0,0094	0,0297	0,0032
0,0040	0,0062	0,0102	0,0099	0,01238	0,0048	0,0199	0,0023
0,9552	20,7347	20,7311	24,8938	23,2588	14,7100	35,6585	87,559
810794	16214	21098	20438	171215	24074	45505	6333
0,0098	0,3436	0,8793	0,9612	0,1440	0,3623	0,7958	0,6571
0,528	0,8988	0,2782	1,0874	1,8122	0,3697	0,5783	0,2156

Tab. V.2.: DHT Cerebrum

Cerebrum →	1	2	3	4	5	6	7
C14 $\frac{1}{20}$	711	202,2	400,1	255,7	241,1	270,0	94,0
H3 $\frac{1}{20}$	63129	27545	126881	10322	25133	8193	21439
R $\frac{1}{20}$	0,01127	0,0073	0,0032	0,0248	0,0096	0,0330	0,0044
MF 1	0,01674	0,0085	0,0047	0,0301	0,0164	0,0492	0,0050
K 1	0,00789	0,0043	0,0029	0,0142	0,0056	0,0178	0,0019
MF 2	0,00738	0,0052	0,0034	0,0170	0,0095	0,0231	0,0031
K 2	0,00715	0,0028	0,0008	0,0091	0,0031	0,0193	0,0016
MF 3	0,00908	0,0035	0,0014	0,0160	0,0058	0,0182	0,0038
K 3	0,00710	0,0032	0,0006	0,0114	0,0043	0,0223	0,0026
WAR	23,1037	30,2425	46,435	0,0905	27,5732	8,9963	23,5393
tot C14	20533	13371	5744	463501	17487	0,0024	7986
KF	0,6300	0,4384	0,1875	0,4568	0,4479	0,6758	0,5909
UWR	0,17942	0,2793	0,0595	0,2353	1,1031	2,7806	0,2554

8	9	10	11	12	13	14	15
26,73	504,3	360,2	185,2	5769	1577	2210	155,7
61414	61934	66055	31912	105698	132675	89192	482,51
0,5574	0,0081	0,0055	0,0058	0,05458	0,0119	0,0248	0,0032
		0,0066			0,0182	0,0243	0,0047
0,0034	0,0094	0,0044	0,0055	0,0103	0,0075	0,0213	0,0021
		0,0051			0,0131	0,0254	0,0440
0,0020	0,0095	0,0034	0,0050	0,3872	0,0065	0,0201	0,0020
		0,0043			0,0096	0,0298	0,0023
0,0025	0,0082	0,0039	0,0089	0,0078	0,0067	0,0234	0,0020
0,0268	20,7347	24,1746	32,0511	35,3864	48,5558	32,6421	52,9762
1110018	16214	9933	11562	108685	21658	45135	5878
0,0045	1,0074	0,7091	1,5345	0,1424	0,5669	0,9435	0,625
0,3206	0,9256	0,1304	0,9087	1,1199	0,6038	0,7694	1,593

Tab. V.3.: DHT Cerebellum

→ Cere-bellum	1	2	3	4	5	6	7
C14 $\frac{1}{20}$	2630	260,0	502,1				
H3 $\frac{1}{20}$	92141	29489	87629				
R $\frac{1}{20}$	0,02855	0,0088	0,0057				
MF 1	0,03121	0,0108	0,0083				
K 1	0,02286	0,0053	0,0035				
MF 2	0,02141	0,0059	0,0057				
K 2	0,02194	0,0045	0,0036				
MF 3	0,02619	0,0053	0,0050				
K 3	0,02532	0,0036	0,0024				
WAR	337214	32,377	232,0703				
tot C14	52008	16060	10437				
KF	0,8869	0,4091	0,4211				
UWR	0,6026	0,2751	0,2890				

8	9	10	11	12	13	14	15
17,60	669,0	10179	419,5		1151,8	2250	345,4
29,23	69406	23739	38555		88997	89263	98081
0,6021	0,0096	0,1380	0,0109		0,01294	0,0252	0,0035
		0,0221			0,0196	0,0267	0,0035
0,0065	0,0087	0,0126	0,0100		0,0095	0,0265	0,0029
		0,0150			0,0117	0,0342	0,0038
0,0071	0,0063	0,0113	0,0095		0,0053	0,0217	0,0029
		0,0144			0,0724	0,0299	0,0031
0,0087	0,0069	0,0115	0,0100		0,0059	0,0200	0,0027
0,0294	23,2363	26,9867	38,7238		32,571	3,6681	107,686
1198897	19193	251464	21666		23575	45916	6414
0,0144	0,7199	0,0833	0,9174		0,4544	0,7941	0,7714
1,3144	0,7323	0,3170	0,9995		0,3711	0,5371	0,2250

In Abbildung V.1. ist der zeitliche Verlauf des Testosteronumwandlung zu DHT des Hypothalamus dargestellt. Dabei sind auf der Abszisse die Schwangerschaftswochen (SSW), auf der Ordinate die Umwandlungsraten in % angegeben. Auf die Interpolation einer Kurve wurde wegen der zu geringen Anzahl an Experimenten verzichtet.
In Abb. V.2. ist der zeitliche Verlauf der Umwandlung zu den beiden 5α reduzierten Metaboliten insgesamt dargestellt. Die Werte ergaben sich durch Addition der Umwandlungsraten zu DHT und A.diol.
Abbildung V.3. zeigt den zeitlichen Verlauf der Testosteronkonversion für Cerebrum und Abb. V.4. für Cerebellum.
Es scheint sich eine erhöhte 5α-Reduktaseaktivität aller Gewebe zwischen der 10. - 20. SSW abzuzeichnen. Wegen der zu geringen n-Zahl kann das Ergebnis jedoch nur als Hinweis betrachtet werden, stichhaltig ist es nicht.
Beachtenswert ist, daß in diesen Zeitraum sowohl die erhöhte Testosteronproduktion der foetalen Testes (Testosteronpeak), als auch die Differenzierung des Hypothalamus fällt.

In Abbildung V.5. und V.6. sind die Umwandlungsraten (in %) von Cerebrum und Cerebellum gegen die des Hypothalamus aufgetragen. Eine positive Korrelation der Werte von Cerebrum und Cerebellum zu denen des Hypothalamus wurde gefunden.

Die jeweils eingezeichnete Gerade der linearen Regression drückt durch ihre positive Steigung die Tatsache aus, daß im Rahmen der Stichprobe mit steigender hypothalamischer Umwandlungsrate die Umwandlungsrate des DHT in Cerebrum und Cerebellum gleichfalls steigt. Die Gleichungen der Geraden lauten: $Y = 0{,}2983\ x + 0{,}4216$ für Hypothalamus/Cerebrum und $Y = 0{,}2322\ x + 0{,}4416$ für Hypothalamus/Cerebellum.

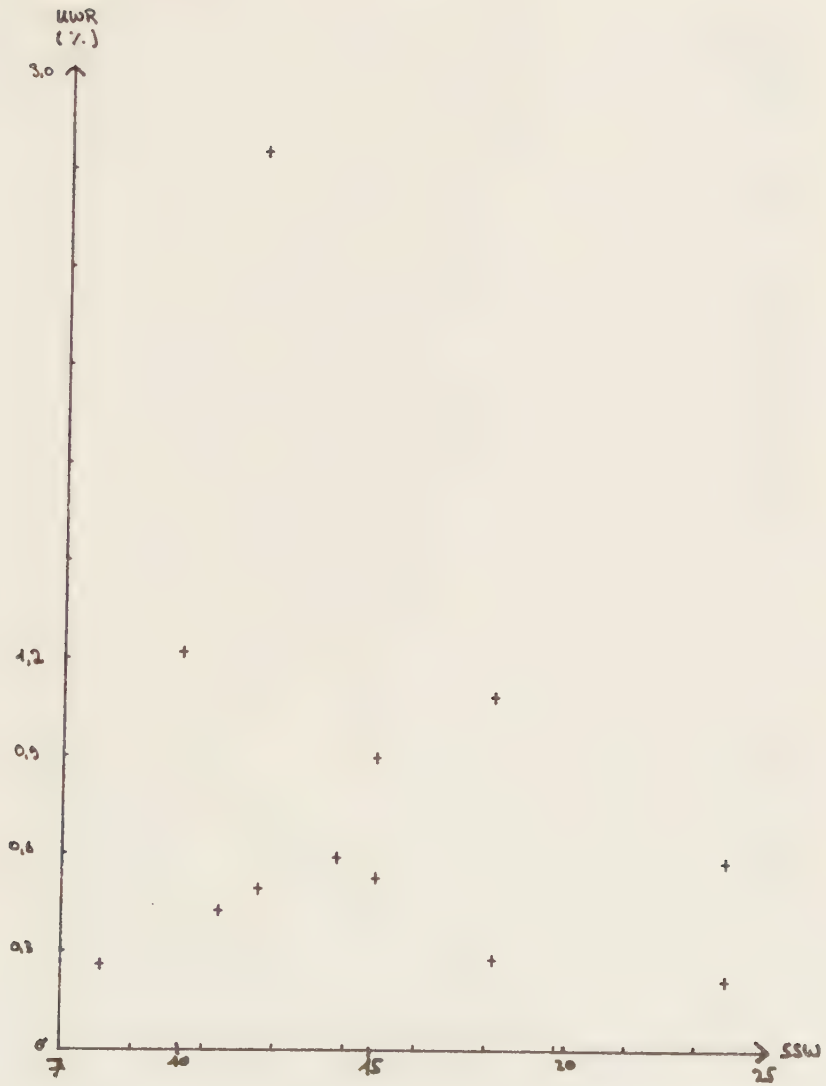


Abb. V.1.: Zeitl. Verlauf der UWR zu DHT im Hypothalamus

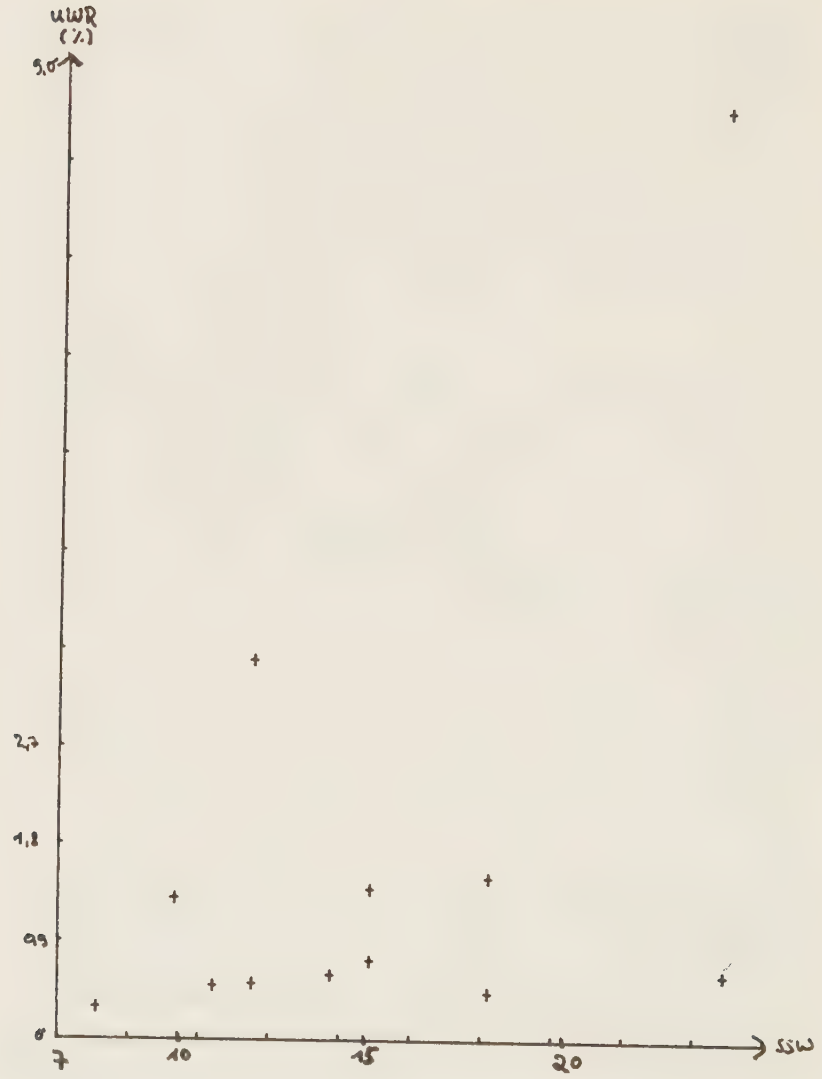


Abb. V.2.: Zeitl. Verlauf der UWR zu 5α reduzierten Metaboliten (DHT + A.diol) insgesamt im Hypothalamus

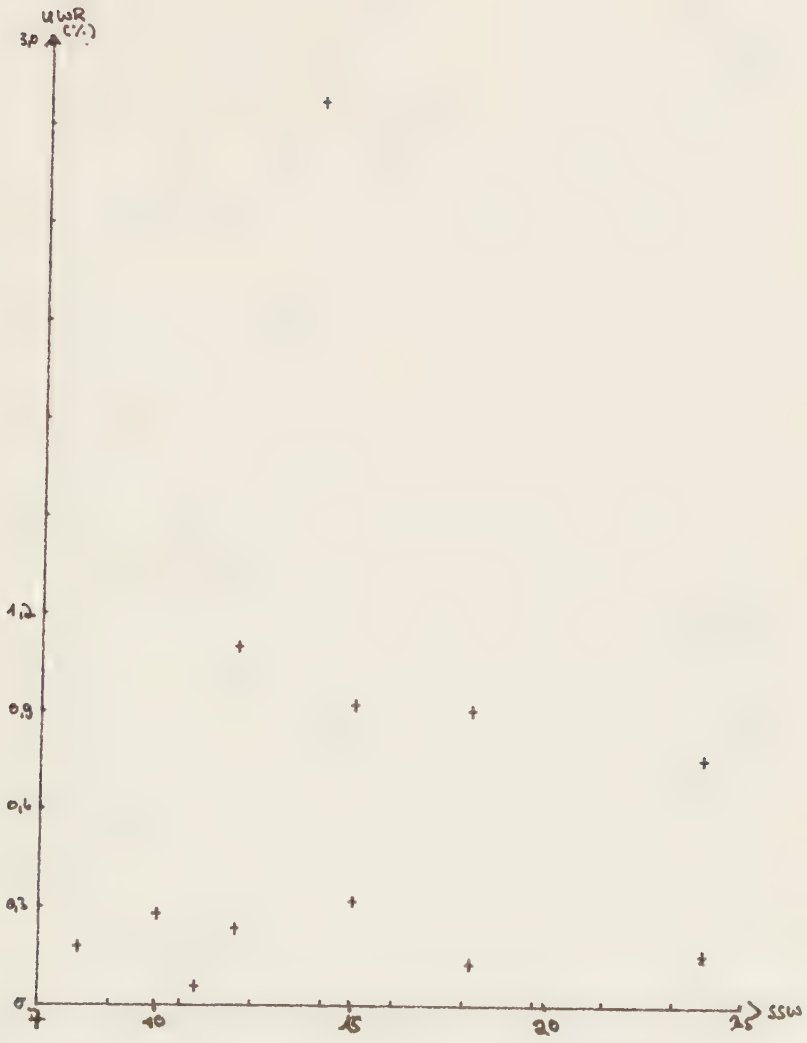


Abb. V.3.: Zeitl.Verlauf der UWR zu DHT im Cerebrum

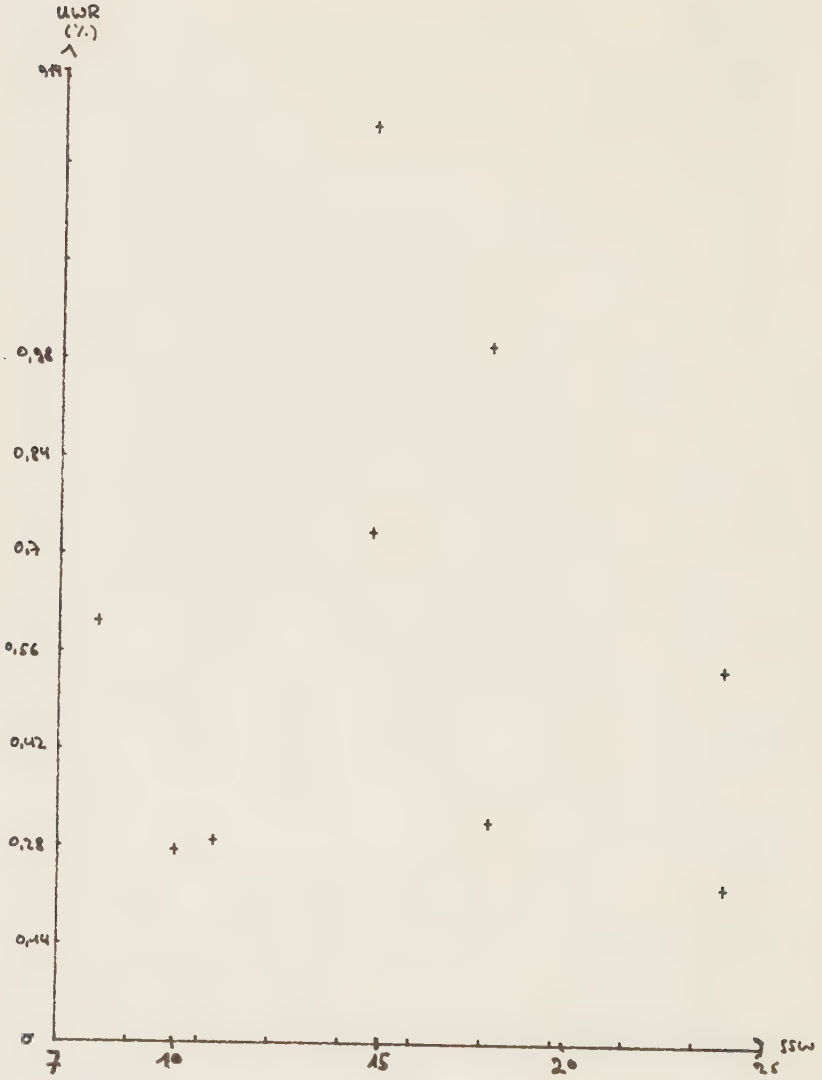


Abb. V.4.: Zeitl. Verlauf der UWR zu DHT im Cerebellum

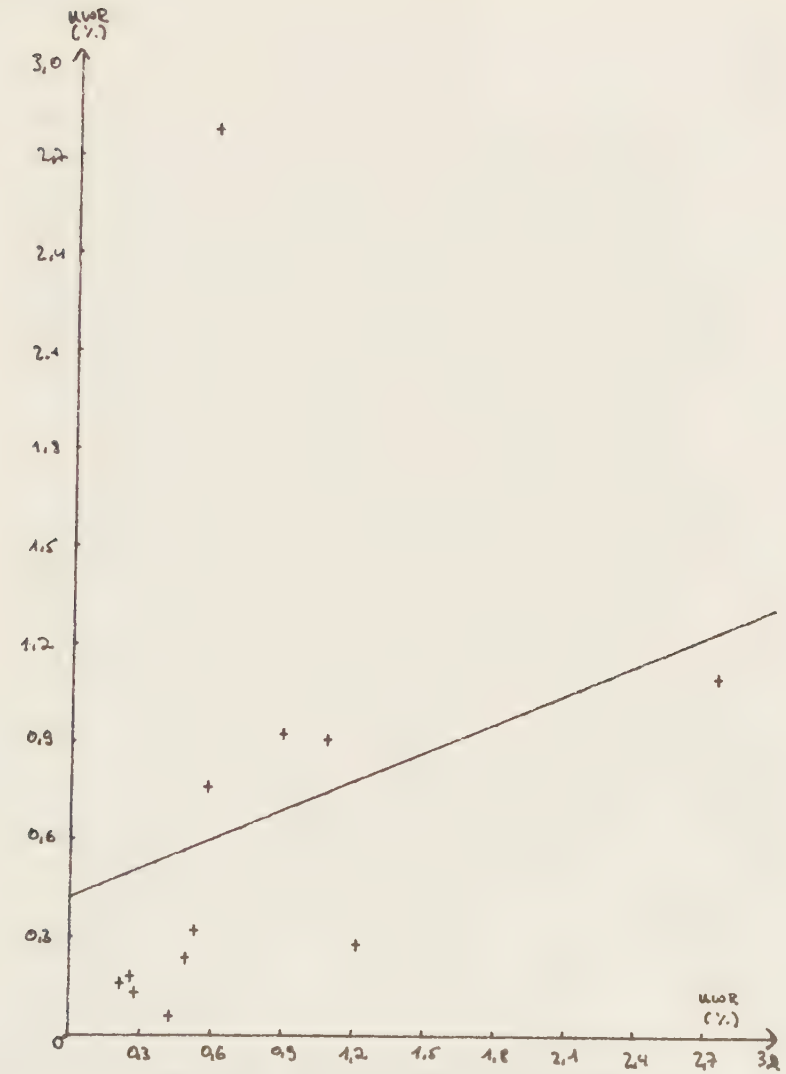


Abb. V.5.: Abszisse: UWR des DHT im Hypothalamus
Ordinate: UWR des DHT im Cerebrum
Gerade der linearen Regression:
$Y = 0{,}2983\ x + 0{,}4216$

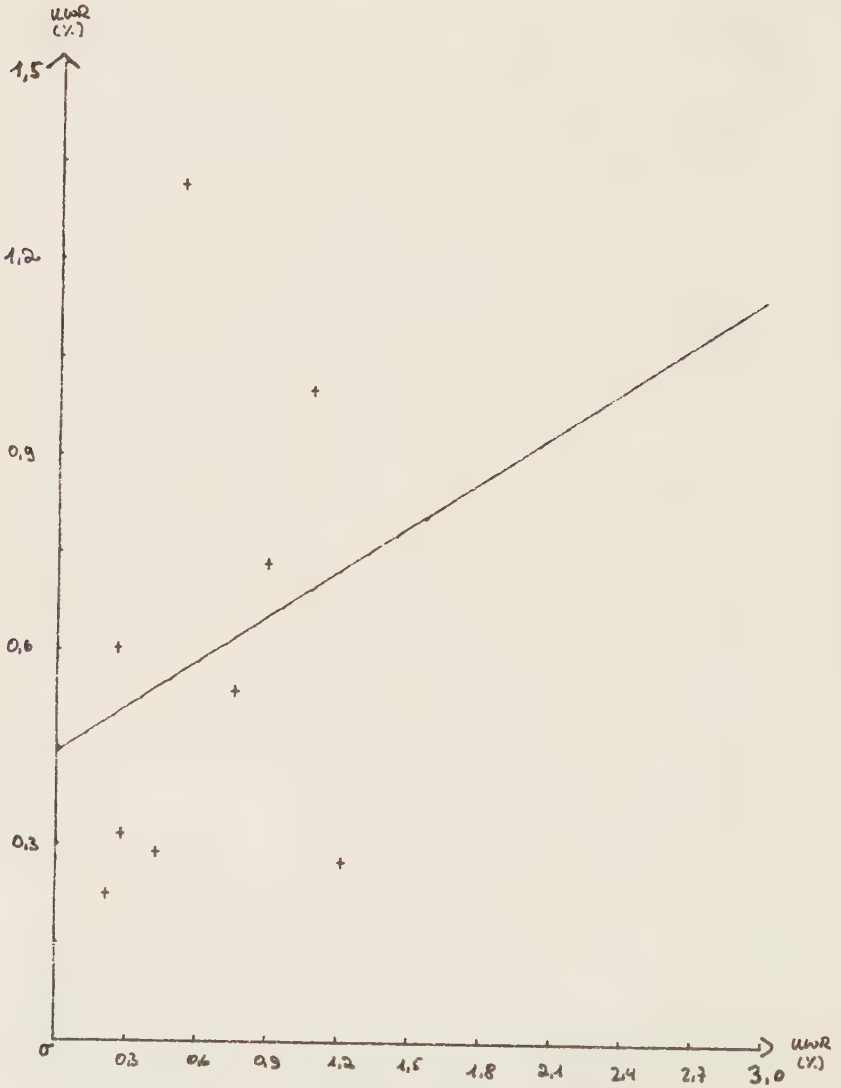


Abb. V.6.: Abszisse: UWR des DHT im Hypothalamus
Ordinate: UWR des DHT im Cerebellum
Gerade der linearen Regression:
$Y = 0{,}2322\ x + 0{,}4416$

V.2. Androstandiol

Analog Tabelle V.1. bis V.3. sind in Tablle V.4. bis V.6. die Ergebnisse der Umwandlung von Testosteron zu A.diol in Hypothalamus, Cerebrum und Cerebellum dargestellt. Der zeitliche Verlauf der Umwandlungsraten ist für den Hypothalamus in Abbildung V.7., für Cerebrum und Cerebellum in Abbildung V.8. und V.9. dargestellt. In allen 3 Geweben scheint die Umwandlung während der 12. bis 18, SSW erhöht zu sein, das Ergebnis kann aber ebenfalls nur als Hinweis betrachtet werden.
Auch für Androstandiol waren die Unterschiede zwischen Hypothalamus (0,8843 $\pm$ 2,3623 %) $>$ Cerebrum (0,1660 $\pm$ 0,2250 %) $>$ Cerebellum (0,1023 $\pm$ 0,0873 %) bei den männlichen Foeten statistisch nicht signifikant. Wie erwartet zeigte der Hypothalamus die höchste Umwandlungsrate.
Abbildung V.10. und V.11. lassen eine positive Korrelation der Konversionsrate des Hypothalamus zu der des Cerebrum und der des Cerebellum erkennen. Um keinen zu großen Maßstab für die Abrisse nehmen zu müssen, wurde die aus dem Rahmen fallende UWR von Foet 15 bei der graphischen Darstellung nicht berücksichtigt.
Dies drückt sich wiederum in der positiven Steigung der linearen Regressionsrate aus. Die Gleichungen der Geraden lauten hier: $Y = 0{,}2804\ x + 0{,}1023$ für Hypothalamus/Cerebrum und $Y = 0{,}3253\ x + 0{,}0490$ für Hypothalamus/Cerebellum.

Tab V.4.: A.diol Hypothalamus

Foet →	1	2	3	4	5	6	7
C14 1/20	348	48,9	1o4,0	74,3	130,4	185,6	25,0
H3 1/20	66403	31728	74834	8197	43536	32406	58377
R 1/20	0,00524	0,0015	0,0014	90091	0,0030	0,0057	0,0004
MF 1	0,00748	0,0092	0,0023	0,0112	0,0025	0,0027	0,0028
K 1	0,00400	90007	0,0013	0,0013	0,0036	0,0004	0,0001
MF2	0,00403	0,0013	0,0008	0,0022	0,0026	0,0021	0,0009
K 2	0,00243	0,0004	0,0006	0,0013	0,0036	0,0003	0,0001
MF 3	0,00144	0,0006	0,0004	0,0039	0,0041	0,0005	0,0001
K 3	0,00111	0,0004	0,0007	0,013	0,0048	0,0001	0,0004
WAR	24,7021	35,4092	27,838	3,0493	48,5868	36,1654	651494
tot C14	9394	2761	2490	16244	5367	10263	767
KF	0,2118	0,2667	0,5000	0,1429	1,600	0,0175	0,1
UWR	0,0341	0,0808	0,715	0,0242	0,7413	0,0100	0,0039

8	9	10	11	12	13	14	15
18,8	132,2	125,8	76,7	277,0	95,1	606	77,4
24,0	57949	31802	23164	18277	58634	143799	230,0
0,7833	0,00228	0,0039	0,0033	0,0515	0,0016	0,0421	0,3358
		0,0056			0,00146	0,0117	0,5168
0,0008	0,0024	0,0028	0,00140	0,02304	0,0030	0,0041	0,1664
		0,0046			0,0015	0,0040	0,2457
0,0014	0,0042	0,0101	0,00270	0,06785	0,0037	0,0020	0,0996
		0,0022			0,0018	0,0027	0,1592
0,0017	0,0037	0,0060	0,00410	0,06335	0,0044	0,0013	0,0500
0,0268	21,5569	11,8676	25,8510	6,7994	21,8121	53,4930	0,2573
1403828	4165	7066	5933	27159	2906	7552	601518
0,0022	1,6009	1,5385	1,2424	4,1815	2,7222	0,3017	0,2686
0,2022	0,4895	0,1630	0,4081	8,3480	0,3354	0,0364	8,3505

Tab. V.5.: A.diol Cerebrum

Foet →	1	2	3	4	5	6	7
C14 1/20	302	53,5	76,0	83,3	84,9	32,2	39,2
H3 1/20	74328	33486	47248	14088	47503	28491	37622
R 1/20	0,0040	0,0016	0,0016	0,0059	0,018	0,0011	0,0010
MF 1	0,00744	0,0025	0,0014	0,0067	0,0040	0,0182	0,0019
K 1	0,00154	0,0005	0,0002	0,0008	0,0024	0,002	0,0003
MF 2	0,00172	0,0007	0,0005	0,0010	0,0018	0,0003	0,0005
K 2	0,00167	0,0002	0,0000	0,0006	0,0010	0,0003	0,0001
MF 3	0,00039	0,0009	0,0005	0,0030	0,0012	0,0004	0,0004
K 3	0,00068	0,0004	0,0000	0,0011	0,0006	0,0025	0,0002
WAR	27,65	37,3703	17,5765	5,2409	53,0140	31,7963	42,0428
tot C14	7283	2863	2887	10596	3202	2025	1864
KF	0,1675	0,2500	0,1250	0,1864	0,3333	0,0277	0,2000
UWR	0,0169	0,0341	0,0199	0,0224	0,1503	0,032	0,0202

8	9	10	11	12	13	14	15
16,86	121,9	23,1	34,0	514	240,1	349	10,9
32,5	53701	8509	5843	51141	174933	120722	8043
0,5190	0,0022	0,0027	0,0058	0,01006	0,00137	0,00289	0,0014
		0,0027			0,00129	0,0035	0,0048
0,0027	0,00495	0,0139	0,0208	0,00284	0,00158	0,0031	0,0001
		0,0133			0,00155	0,0015	0,0005
0,0006	0,00411	0,0138	0,0083	0,00310	0,00182	0,0024	0,0002
		0,0029			0,00157	0,0016	0,0003
0,0006	0,00122	0,0232	0,0046	0,00116	0,00215	0,0019	0,0007
0,0363	19,9769	3,165	6,5219	19,0246	6,0748	44,9084	8,9767
929697	4068	4865	10426	18029	2454	5180	2428
0,0012	98018	8,5926	0,7931	0,1153	1,5693	0,6644	0,500
0,0690	0,1848	0,7737	0,4235	0,1505	0,1994	0,0615	0,0527

Tab. V.6.: A.diol Cerebellum

Foet →	1	2	3	4	5	6	7
C14 $\frac{1}{20}$	14435	1455,2	137,3				
H3 $\frac{1}{20}$	73751	51896	96444				
R $\frac{1}{20}$	0,00590	0,0011	0,0014				
MF 1	0,01195	0,0028	0,0034				
K 1	900165	0,0005	0,0007				
MF 2	0,00325	0,0014	0,0011				
K 2	0,00106	0,0003	0,0003				
MF 3	0,00104	0,0004	0,0006				
K 3	0,00049	0,0001	0,0016				
WAR	27,435	57,916	35,8959				
tot C14	10570	1906	2549				
KF	0,0831	09090	1,1429				
UWR	0,0115	0,0073	0,1971				

8	9	10	11	12	13	14	15
15,133	204,8	172	82,1		240,7	490	91,1
30,233	94103	28491	24045		188509	152797	25560
0,5006	0,0022	0,0060	0,0034		0,00128	0,00321	0,0036
		0,0094			0,00124	0,00786	0,0117
0,0030	0,0015	0,0031	0,0014		0,0014	0,0045	0,0008
		0,0030			0,0013	0,0031	0,0023
0,0013	0,0058	0,0055	0,0013		0,0023	0,0019	0,0006
		0,0031			0,0019	0,0022	0,0010
0,0013	0,0026	0,0017	0,0014		0,0031	0,0035	0,0003
0,0337	35,0063	10,5987	26,8343		20,1251	568403	28,5252
897039	3902	10819	6119		2288	5747	6387
0,0026	1,1835	0,2833	0,4118		2,3828	1,0872	0,0833
0,1768	0,2448	0,0464	0,1267		0,1889	0,0920	0,0242

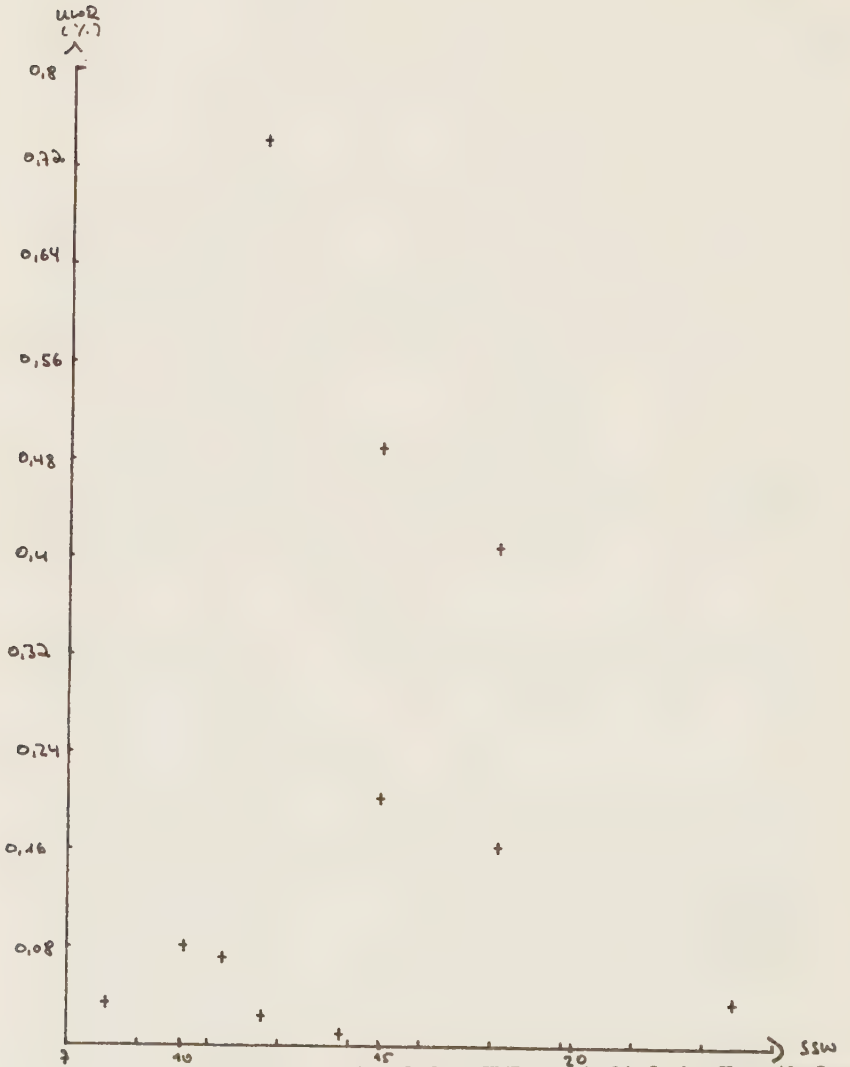


Abb. V.7.: Zeitl. Verlauf der UWR zu A.diol im Hypothalamus

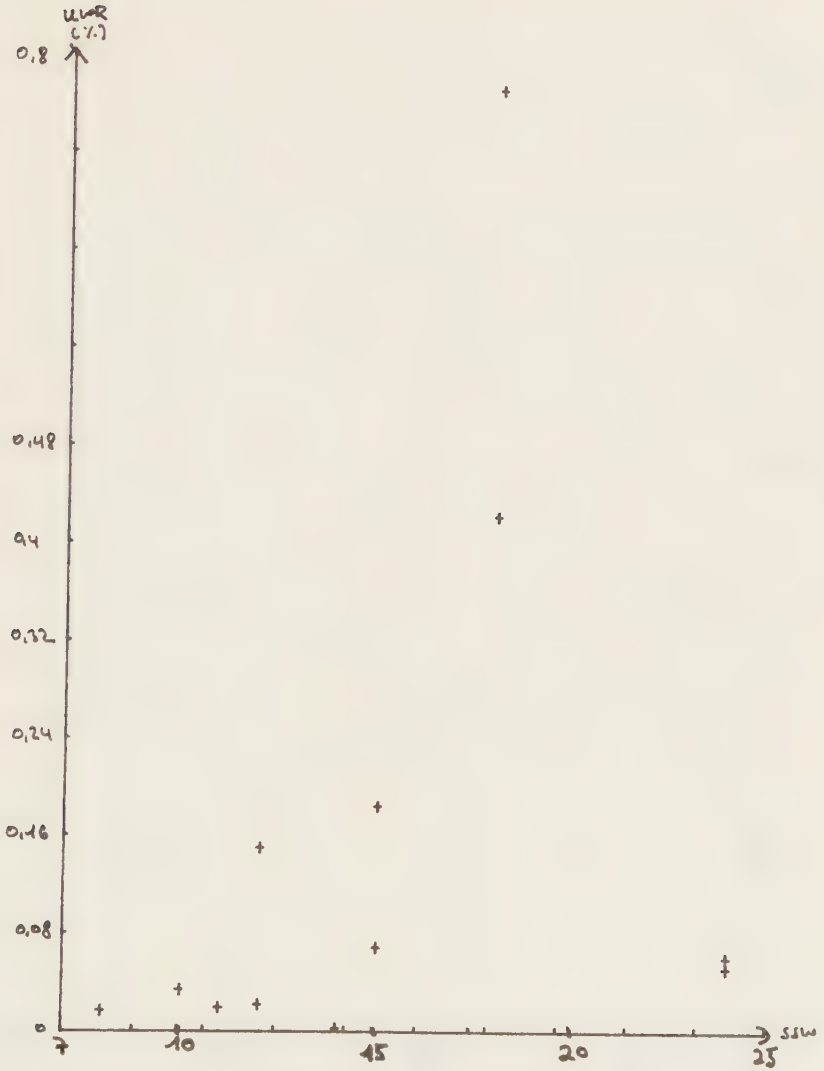


Abb. V.8.: Zeitl. Verlauf der UWR zu A.diol im Cerebrum

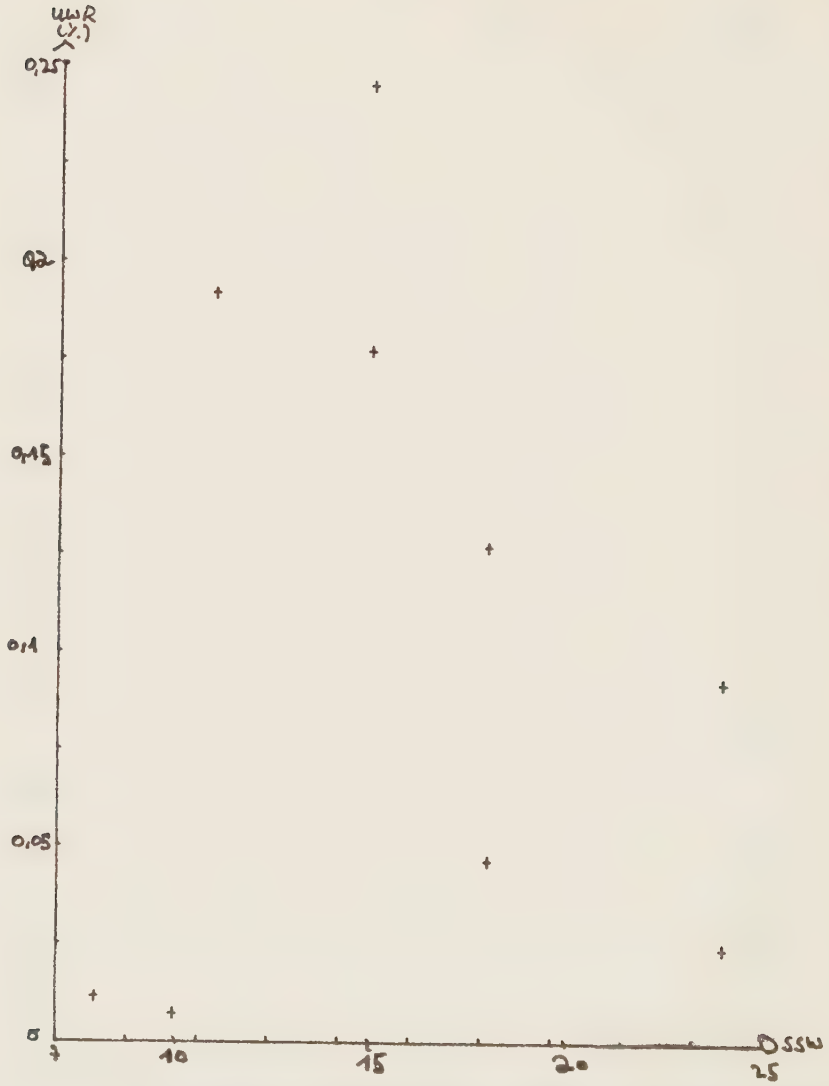


Abb. V.9.: Zeitl. Verlauf der UWR zu A.diol im Cerebellum

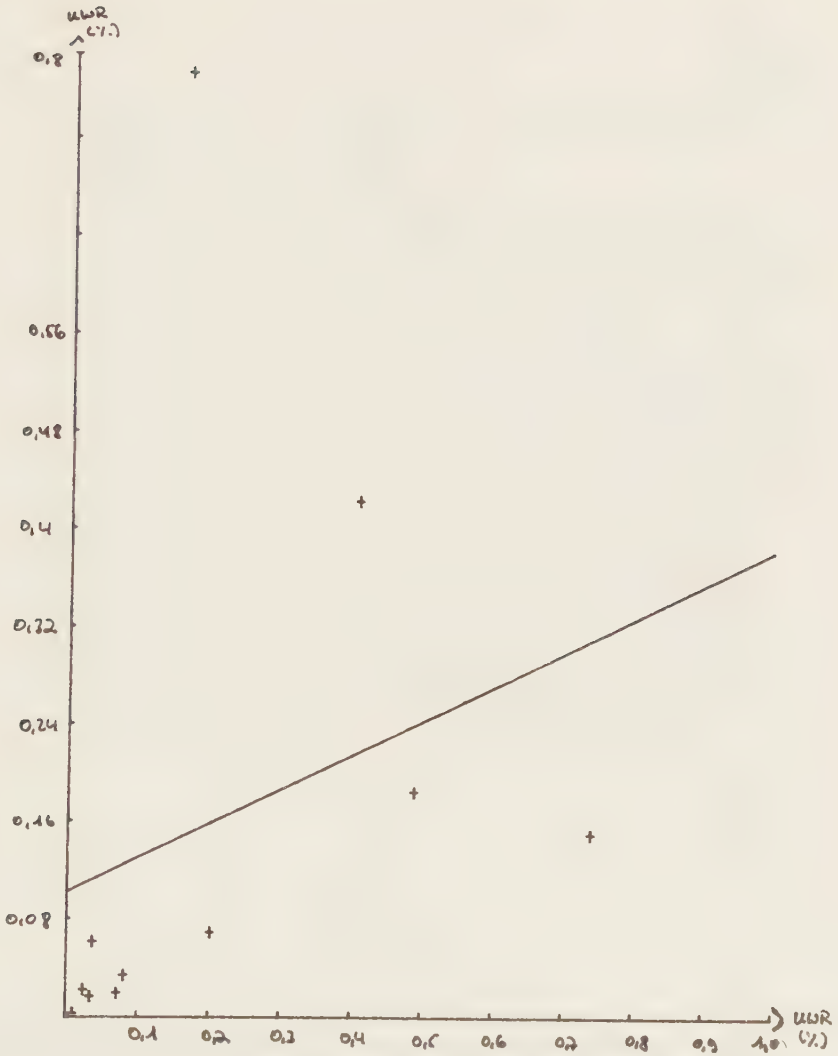


Abb. V.10.: Abszisse: UWR des A.diol im Hypothalamus
Ordinate: UWR des A.diol im Cerebrum
Gerade der linearen Regression:
Y = 0,2804 x + 0,1023

Abb. V.11.: Abszisse: UWR des A.diol im Hypothalamus
Ordinate: UWR des A.diol im Cerebellum
Gerade der linearen Regression:
Y = 0,3253 x + 0,0490

V.3. Δ4 Androstendion

Tabelle V.7. bis V.9. geben die gefundenen Ergebnisse der Umwandlung von Testosteron zu Δ 4 in den drei untersuchten Geweben wieder.
Der zeitliche Verlauf der Umwandlungsraten ist in Abbildung V.12. (Hypothalamus) und V.13. (Cerebrum) und V.14. (Cerebellum) dargestellt. In der 10. - 15. SSW scheint die Umwandlung wiederum erhöht.
Die Unterschiede in der mittleren Aktivität von Cerebrum (2,3400 ± 1,9659 %) > Hypothalamus (2,0537 ± 1,9208 %) > Cerebellum (1,3056 ± 0,7227 %) waren wiederum nicht signifikant. Auffälig ist, daß das Cerebrum die höchste Umwandlung zu Δ 4 aufweist.

Eine positive Korrelation der Konversionsraten ist nach Abbildung V.15. und V.16. zwischen Hypothalamus, Cerebrum und Cerebellum gegeben. Die Gleichungen der Geraden der linearen Regression lauten:
$Y = 0{,}4897\ x + 1{,}2448$ für Hypothalamus/Cerebrum und
$Y = 0{,}2428\ x + 0{,}7683$ für Hypothalamus/Cerebellum.

Tab. V.7.: Δ 4 Androstendion Hypothalamus

Foet →	1	2	3	4	5	6	7
C14 $\frac{1}{20}$	1334	1965,6	1299	169,7	449,9	2212,1	1447,5
H3 $\frac{1}{20}$	54139	50044	71469	2073	20665	21929	30868
R $\frac{1}{20}$	0,02465	0,0393	0,0182	0,0819	0,0218	0,1009	0,0469
MF 1	0,02620	0,0640	0,0265	0,1151	0,0294	0,2673	0,0514
K 1	0,02244	0,0346	0,0153	0,0397	0,0186	0,0656	0,0402
MF 2	0,02322	0,0351	0,0153	0,0466	0,0199	0,1137	0,0410
K 2	0,02158	0,0341	0,0137	0,0329	0,0186	0,0348	0,0395
MF 3	0,01941	0,0351	0,0132	0,0409	0,0150	0,0391	
K 3	0,02053	0,0336	0,0130	0,0343	0,0182	0,0199	0,0395
WAR	17,77874	9,30162	3,4695	0,68072	0,35422	1,60363	0,4106
tot C14	50052	79737	36904	166190	44196	204789	95197
KF	0,8329	0,8530	0,7143	0,4188	0,8349	0,1972	0,8422
UWR	0,7133	74789	1,5140	0,7260	3,1848	2,2540	4,0866

8	9	10	11	12	13	14	15
16,63	1921	2489	673,5	822,7	729,6	2821	598
21,6	97103	90o69	26244	63995	83929	92385	42814
0,7701	0,01979	0,0276	0,0257	0,0128	0,0036	0,03054	0,0140
		0,0386			0,0107	0,0407	0,0348
0,0140	0,0153	0,0171	0,166	0,0085	0,0097	0,0302	0,0141
		0,0230			0,0100	0,0289	0,0125
0,0168	0,1417	0,0167	0,0153	0,0085	0,0108	0,0229	0,0097
		0,0137			0,0141	0,0248	0,0112
0,020	0,01440	0,0140	0,0159	0,0085	0,0184	0,0240	0,0091
0,0213	31,887629	,577825	,854621	,015327	,561330	,338042	,1792
1563007	40180	56109	52099	26098	17647	61990	28388
0,0260	0,7276	95072	0,6187	0,6625	2,1197	0,7852	0,6500
2,6933	2,1417	0,4268	1,7842	1,2710	1,5855	0,7772	0,9558

Tab. V.8.: Δ 4 Androstendion Cerebrum

Foet →	1	2	3	4	5	6	7
C14 1/20	1448	1927	868	62,9	901,7	7637	823,0
H3 1/20	54792	39730	45507	275,5	29879	13145	17871
R 1/20	0,0263	0,0495	0,0191	0,2283	0,0302	0,5810	0,0461
MF 1	0,03175	0,0557	2,8231	0,1735	0,0441	2,0967	0,0505
K1	0,02458	0,0414	0,0161	0,1199	0,0235	0,1676	0,0398
MF 2	0,03220	0,0414	0,0178	0,1340	0,0259		0,0397
K2	0,1954	0,0409	0,0153	0,1148	0,0252	0,1408	0,0386
MF 3	0,01264	0,0425	0,0146	0,1162	0,0252	0,3192	0,0390
K3	0,01815	0,0405	0,0163	0,1043	0,0238	0,0373	0,0400
WAR	17,9933	39,1406	14,9440	0,0905	28,4360	12,9501	17,60
tot C14	53660	98480	38731	463501	61265	1179585	93490
KF	0,6867	0,8351	0,8534	0,4568	0,7881	0,0642	0,8677
UWR	0,5109	3,9191	1,8254	2,4022	0,6792	5,1913	4,3901

8	9	10	11	12	13	14	15
18,6	1576	1985	599	2242	1755	2781	255,9
37,266	89913	40687	29927	137016	192464	109063	24573
0,4991	0,01753	0,0488	0,0200	0,01637	0,00912	0,0255	0,0104
					0,01186	0,0272	0,0111
0,0052	0,01663	0,0324	0,0179	0,0101	0,00182	0,0240	0,0092
		0,0346			0,0109	0,0214	
0,0048	0,01441	0,0321	0,0171	0,00883	0,00743	0,0254	0,0096
		0,0309			0,00863	0,0221	0,0098
0,0083	0,01467	0,0310	0,0185	0,00917	0,01222	0,0217	0,0089
0,03673	1,88761	3,36132	9,48334	4,99256	3,2027	35,814	24,2090
1013264	40180	99052	40646	33229	18517	51766	21140
0,0166	0,7276	0,6352	0,9250	0,5602	1,3399	0,8514	0,8558
				1,3473	1,2202	0,7880	0,7847

Tab. V.9.: Δ 4 Androstendion Cerebellum

Foet →	1	2	3	4	5	6	7
C14 $\frac{1}{20}$	709	1927	1173,7				
H3 $\frac{1}{20}$	21804	43163	77941				
R $\frac{1}{20}$	0,03255	0,0446	0,0151				
MF 1	0,03562	0,0653	0,0177				
K 1	0,02930	0,0347	0,0135				
MF 2	0,02778	0,0370	0,0116				
K 2	0,02381	0,0338	0,0136				
MF 3	0,02395	0,0341	0,0120				
K 3	0,02421	0,0332	0,0137				
WAR	7,1603	42,5229	25,5948				
tot C14	66077	90633	30571				
KF	0,7438	0,7444	0,9073				
UWR	0,6421	28245	1,8243				

8	9	10	11	12	13	14	15
12,233	1920	12350	736,2		2249	1755	637,7
34,600	82967	89599	28927		209810	58142	55464
0,3536	0,0231	0,1378	0,0255		0,010720	0,03018	0,0115
		0,0655			0,01543	0,04213	0,0354
0,0087	0,0193	0,0334	0,0167		0,01202	0,02785	0,0097
		0,0394			0,0088	0,03441	0,0067
0,0096	0,0181	0,0284	0,0163		0,0119	0,02955	0,0072
		0,0263			0,0117	0,02856	0,0090
0,0077	0,0161	0,0264	0,0129		0,0123	0,02685	0,0067
0,0341	27,2456	29,4232	28,4985		68,8991	19,0931	54,6418
717760	46989	279842	51665		21767	61278	23341
0,0218	0,6937	0,1916	0,5059		1,1511	0,8897	0,5826
1,1859	1,7276	0,8110	1,3143		0,8680	0,8030	0,6182

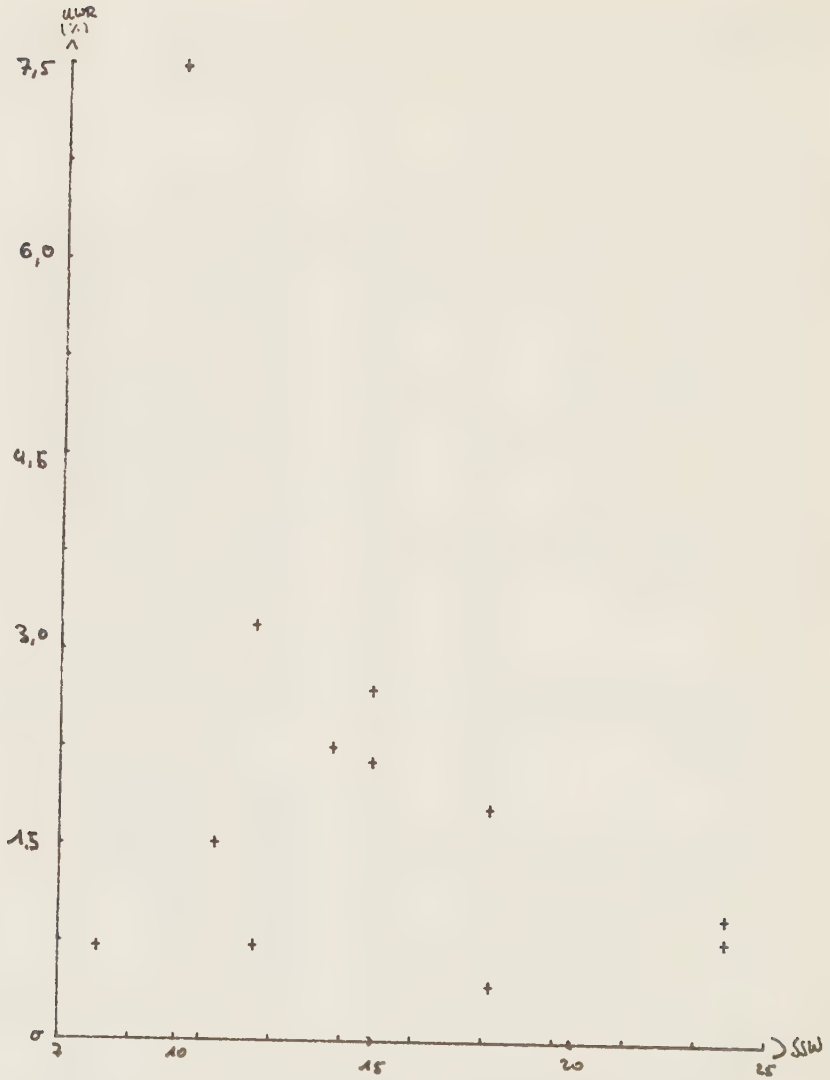


Abb. V.12.: Zeitl. Verlauf der UWR zu Δ 4 Androstendion im Hypothalamus

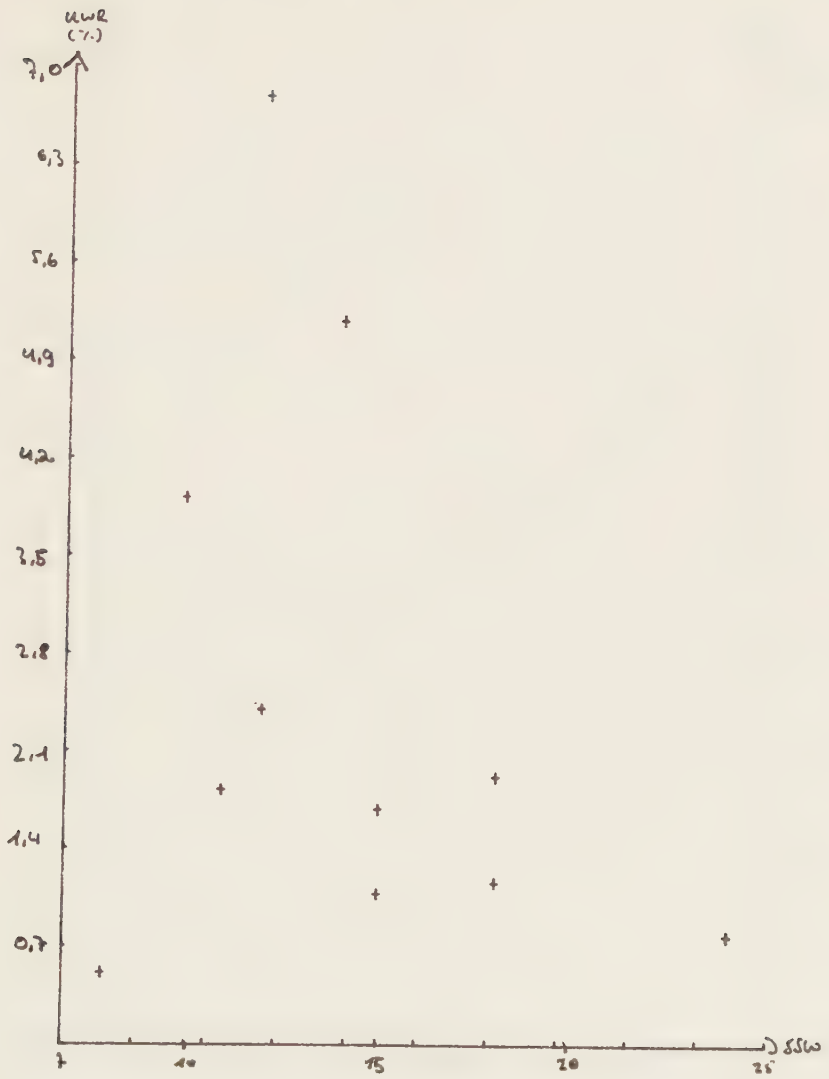


Abb. V.13.: Zeitl. Verlauf der UWR zu Δ4 Androstendion im Cerebrum

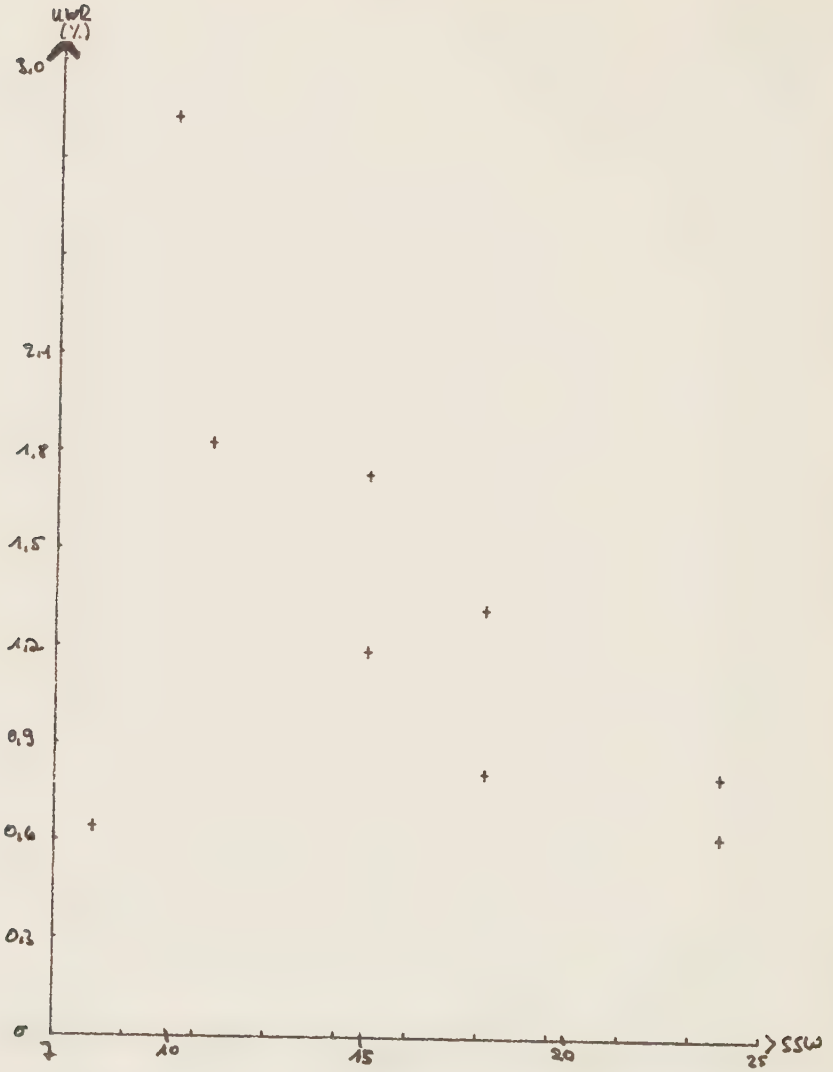


Abb. V.14.: Zeitl Verlauf der UWR zu Δ 4 Androstendion im Cerebellum

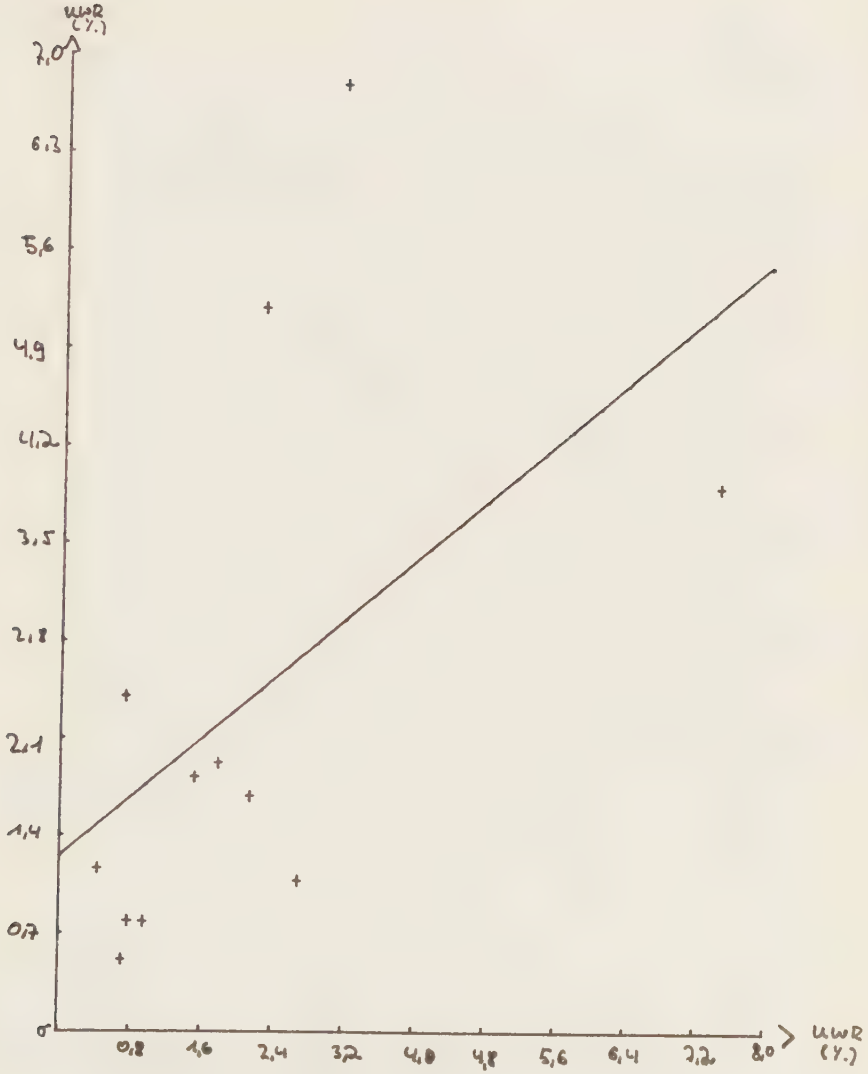


Abb. V.15.: Abszisse: UWR des Δ 4 Androstendion im Hypothalamus

Ordinate: UWR des Δ 4 Androstendion im Cerebrum

Gerade der linearen Regression:

$Y = 0{,}4897\ x + 1{,}2448$

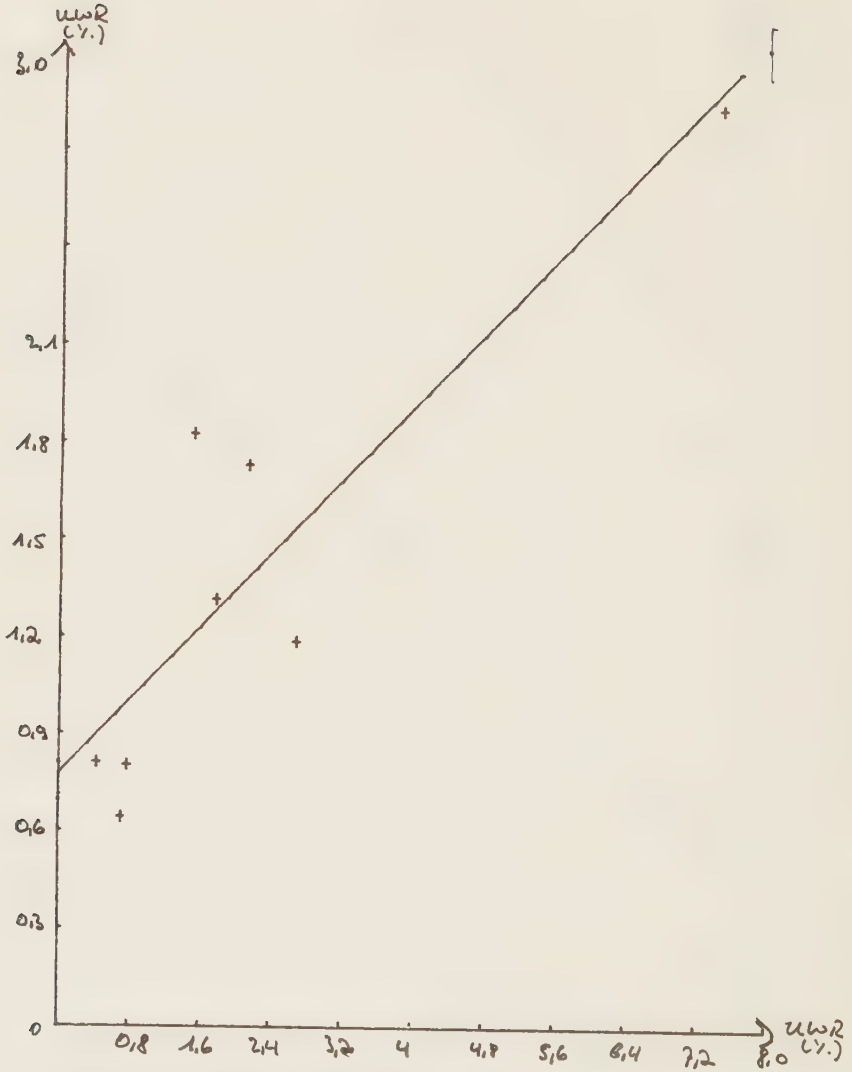


Abb. V.16.: Abszisse: UWR des Δ 4 Androstendion im Hypothalamus

Ordinate: UWR des Δ 4 Androstendion im Cerebellum

Gerade der linearen Regression:

$Y = 0{,}2428\ x + 0{,}7683$

Der besseren Übersicht halber sind die Konversionsraten nochmals in folgender Tabelle zusammengafaßt:

	DHT			Diol			Δ_4		
	Hypothalamus	Cerebrum	Cerebellum	Hypothalamus	Cerebrum	Cerebellum	Hypothalamus	Cerebrum	Cerebellum
1	0,2596	0,1794	0,6026	0,0341	0,0169	0,0115	0,7133	0,5109	0,6421
2	1,2201	0,2793	0,2751	0,0808	0,0341	0,0073	7,4789	3,9191	2,8245
3	0,4267	0,0595	0,2890	0,0715	0,0199	0,1917	1,5140	1,8254	1,8243
4	0,4925	0,2353	-	0,0242	0,0224	-	0,7260	2,4022	-
5	2,7583	1,1031	-	0,7413	0,1503	-	3,1848	6,7992	-
6	0,5902	2,7806	-	0,0100	0,0032	-	2,2540	5,1913	-
8	0,5280	0,3206	1,3144	0,2022	0,0690	0,1768	2,6933	1,0815	1,1859
9	0,8988	0,9256	0,7323	0,4895	0,1848	0,2448	2,1417	1,6878	1,7276
10	0,2782	0,1304	0,3170	0,1630	0,7737	0,0464	0,4268	1,1646	0,8110
11	1,0874	0,9087	0,9995	0,4081	0,4235	0,1267	1,7842	1,9256	1,3143
14	0,5783	0,7614	0,5371	0,0364	0,0615	0,0920	0,7772	0,7880	0,8030
15	0,2156	0,1593	0,2250	8,3505	0,0527	0,0242	0,9558	0,7847	0,6182
$\bar{X}$ der ♂ foeten	0,7778	0,6536	0,5880	0,8843	0,1660	0,1023	2,0537	2,3400	1,3056
SEM der ♂ foeten	±0,7009	±0,7626	±0,3730	2,3623	0,2250	0,0873	1,9208	1,9659	0,7227
7	0,1304	0,2554	-	0,0039	0,0202	-	4,0866	4,3901	-
12	1,8122	1,1199	-	8,3480	0,1505	-	1,2710	1,3473	-
13	0,3697	0,6038	0,3711	0,3354	0,1894	0,1889	1,5855	1,2202	0,8680
$\bar{X}$ der ♀ foeten	0,7708	0,6597		2,8958	0,1200		2,3144	2,3192	
SEM der ♀ foeten	±0,5253	±0,2511		2,7278	0,0512		0,8908	1,0361	

VI. Diskussion der Ergebnisse

Mit Hilfe der Doppelisotopenmethode (s.S. 73 - 82) wurden bei 15 menschlichen Foeten (12 ♂, 3 ♀) als Maß für die intrazelluläre Enzymaktivität simultan die Umwandlungsraten von zugefügtem C 14 Testosteron bei Homogenisaten dreier encephaler Gewebe bestimmt. Im Hinblick auf die in Tierexperimenten und z.T. schon an menschlichen Foeten gewonnenen Erkenntnisse über eine geschlechtsspezifische Differenzierung des Neuroendkrinum unter Hormoneinfluß setzte sich diese Arbeit das Ziel, durch quantitative Erfassung dreier Stoffwechelschritte in drei Geweben, durch Erfassung des zeitlichen Verlaufs der Enzymaktivität sowie durch Erfassung evtl. Korrelationen zwischen einzelnen Geweben in Bezug auf einen Metabolisierungsschritt einen Beitrag zur Erforschung der beteiligten morphologischen Strukturen und Metaboliten zu leisten.

Im Lichte der referierten Ergebnisse an Tieren (Teil II..A) und menschlichen Foeten (Teil II.B) sollen nun die in Teil V. veröffentlichten Ergebnisse im Hinblick auf das Konzept der hormonellen Differenzierung des Neuroendokrinum diskutiert werden.

Aus methodischen und quantitativen Gründen können die gewonnenen Ergebnisse jedoch nicht viel mehr als grobe Umrisse dieser Konzeption zeigen und auf Richtungen weisen, in die weitere Forschung zu gehen hätte. Zum einen ist die Zahl der bearbeiteten Gewebsproben zu gering und die Streubreite der Ergebnisse zu groß als daß sichere Zahlenwerte und signifikante Unterschiede zwischen den Geweben zu erwarten gewesen wären. Zum anderen standen nur drei weibliche Foeten zur Verfügung, so daß geschlechtsspezifische Unterschiede statistisch von vornherein nicht erfaßbar waren. Ferner ist aus methodischer Sicht zu fragen, in welchem Maße der endogene Testosteronspiegel des Foeten die Ergebnisse beeinflußt

hat. Bei der kritischen Bewertung muß der Testosteronanstieg zwischen SSW 11 und 20 (123 124, 126, 26,) Berücksichtigung finden, da durch endogene Testosteronspiegelschwankungen die Kapazität der Enzyme mehr oder weniger abgesättigt wird. Davon ausgehend müßten die UWR bezogen auf einen Standardtestosteronspiegel, der z.B. dem der 10. SSW entsprechen könnte, eher zu niedrig gefunden worden sein. Eine Standardisierung konnte jedoch nicht durchgeführt werden, da die vorauszusehenden Informationen noch zu lückenhaft sind.

Es sollen im Folgenden die Ergebnisse getrennt nach Metaboliten diskutiert werden. Vorab soll festgehalten werden, daß in allen drei untersuchten Geweben (Hypothalamus, Cerebrum und Cerebellum) Δ4 Androstendion das hauptsächlich gebildete Stoffwechselprodukt unter den drei untersuchten Metaboliten war (Zusammenstellung der Zahlenwerte siehe "Zusammenfassung"). Da die Weiterverstoffwechslung dieses Metaboliten zu Östradiol beim Menschen gesichert ist (104, 102, 132) und Östradiol bzw. anderen Östrogenen die gewichtigste Rolle bei der hormonellen Differenzierung zuzukommen scheint, könnte dieses Ergebnis als Indiz für eine derartige Bedeutung der Östrogene bzw. ihres Intermediärmetaboliten Δ 4 Androstendion auch bei der neuroendokrinen Differenzierung des menschlichen Foeten gewertet werden.

Betrachtet man die gewebespezifischen UWR für jeden Metaboliten bei den männlichen Foeten, so läßt sich zwar eine grob-quantitative Reihenfolge angeben (Hypothalamus > Cerebrum > Cerebellum für DHT und A.diol bzw. Cerebrum > Hypothalamus > Cerebellum bei Δ 4), jedoch waren sämtliche Differenzen wegen der geringen n-Zahl und der großen Streubreite nicht signifikant (Näheres über die statistische Auswertung siehe S. 84). Dies steht im Gegensatz zu zahlreichen Untersuchungen bei Ratten und auch bei menschlichen Foeten (s. Tab. II.1.,

II.2. sowie II.7. auf den Seiten 32, 38 u. 60), wo jeweils eine deutlich höhere Stoffwechselaktivität in den für die neuroendokrine Differenzierung relevant gehaltenen Geweben gefunden wurde. Dies könnte damit zusammenhängen, daß in der menschlichen Ontogenese das Gehirn erst relativ spät, z.T. erst postnatal ausdifferenziert wird und deshalb morphologischen Strukturen in diesem frühen Alter noch gar nicht die funktionell ausdifferenzierte Bedeutung zukommt wie später. Oder aber damit, daß mit Stumpff (144) die bisher angenommene relativ enge topographische Begrenzung der neuroendokrin wirksamen Hirnanteile zugunsten weitergefaßter neuronaler Ketten verlassen werden müßte.

Bei den männlichen Foeten konnte übereinstimmend bei allen untersuchten Metaboliten in allen Geweben eine erhöhte UWR in der Zeit der erhöhten endogenen Testosteronproduktion zwischen SSW 11 und 20 (s.S. 54 - 56) festgestellt werden. In Übereinstimmung mit den zahlreichen in Teil II.A. referierten tierexperimentellen Befunden und mit an menschlichen Foeten gewonnen Ergebnissen (s.S. 54 - 56) wird hierin ein wichtiges Indiz für die Annahme einer hormonellen Differenzierung des Neuroendokrinum beim Menschen gesehen. Bei weiblichen Foeten nämlich fehlt dieser Testosteron "Peak". Nicht sicher geklärt ist hier jedoch Ursache und Wirkung. Die Frage, ob der Testosteronanstieg - vom mütterlichen HCG induziert - die foetale Gonadotropinsekretion geschlechtsspezifisch prägt oder ob dieser Anstieg von foetalen Gonadotropinen bewirkt wird, deren geschlechtsspezifische Produktion dann vom gebildeten Testosteron des männlichen Foeten geprägt wird, scheint wie jene von der Henne und dem Ei bisher unlösbar.

Es folgt nun die Diskussion der Ergebnisse bezogen auf die untersuchten Metaboliten:

DHT +

Im Vergleich zu anderen Veröffentlichungen (137, 132) waren die gefundenen Konversionsraten deutlich niedriger. Auch die signifikante Differenz zwischen Hypothalamus und Cerebrum wurde nicht gesehen, wenngleich der Hypothalamus mit 0,7778 ± 0,7009 % die höchste Konversionsrate aufwies. Vermutete geschlechtsspezifische Unterschiede (96, 132) waren nicht verifizierbar.

Die von Schindler gefundenen höheren Konversionsraten könnten methodisch bedingt sein, wurde doch bei Annahme einer direkten Interkonversion T⇌DHT unter Vernachlässigung seiner Weiterverstoffwechslung der interne Standard, das H^3 markierte DHT mit inkubiert. Da aber, wie bekannt, dieses DHT zu A-diol und wohl auch über Testosteron zu Δ 4 Androstendion und anderen Metaboliten verstoffwechselt wird und diese dann bei der Reindarstellung des DHT entfernt wurden, ergibt sich dann durch die so "verschwundenen" H^3-counts eine zu niedrige Wiederauffindungsrate und damit eine zu hohe UWR.

Wie bei Schindler (unveröffentlicht) wurde eine positive Korrelation der Konversionsraten zwischen Hypophyse und Cerebrum, hier zusätzlich eine solche zwischen Hypophyse und Cerebellum festgestellt, die wohl mit der erhöhten Metabolisierungsleistung für alle Gewebe zwischen SSW 10 und 20 in Verbindung zu bringen ist.

Dieser "Peak" in der Aktivität der 5α Reduktase ist, wie oben erwähnt, von besonderem Interesse. Er entspricht den bei neugeborenen Ratten gefundenen Ergebnissen (96). Der zeitliche Zusammenhang mit erhöhter Testosteronproduktion und Hypothalamusentwicklung

---

+ eine ausführliche Darlegung und Diskussion der bei Tieren und menschlichen Foeten gefundenen Ergebnisse findet sich auf Seiten 37 - 41 und Seiten 60 u. 61.

könnte wiederum auf eine Mitwirkung bei der neuro-endokrinen Differenzierung deuten. Ob DHT dabei einen selbst aktiven Metaboliten, ein inaktiviertes Stoffwechselprodukt oder ein über die Gonadotropin-regulierung wirksames Androgen darstellt, kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht entschieden werden.

Δ 4 Androstendion +

In allen untersuchten Geweben ergab sich die höchste Umwandlungsrate für Testosteron zu Δ 4.
Da Δ 4 wahrscheinlich die hauptsächliche intrazelluläre Östradiol-Quelle bildet (42) und die Weiterverstoffwechslung in Hypothalamus (0,595 ± 0, 136 %) Cortex (0,017 ± 0,007 4) (131) zu Östron bei Foeten mehrfach bewiesen ist (Schindler 131 132) ferner (102, 104 126) und hauptsächlich im Neuroendokrinum erfolgt, spricht dies für eine gewichtige Rolle der Östrogene wohl auch bei der Differenzierung dieser Gewebe, die bei neideren Säugern schon besser erforscht ist (46, 50, 102, 105, 98).

Eine vermutete Geschlechterdifferenz (116) konnte wegen der geringen Zahl weiblicher Foeten nicht erfaßt werden. Welche Rolle die auffällig hohe Umwandlungsrate im Cerebrum spielt, ist unklar, eine entsprechend hohe Weiterverstoffwechslung zu Östron findet sich jedenfalls nicht (131).

Gut ins Konzept der neuroendokrinen Differenzierung unter Hormoneinfluß würde die erhöhte Δ 4 Bildung im Hypothalamus der männlichen Foeten zwischen SSW 10 - 15 passen; leider konnte der zeitliche Verlauf bei ♀ Foeten nicht erfaßt werden. Naftolin et al (102) stellten eine erhöhte hypothalamische Aromataseaktivität in SSW 11 - 17 fest, d.h. die Weiterverstoffwechslung Δ 4 → Östron ist in dieser Zeit ebenfalls erhöht. Quantitativ sind die UWR im Hypothalamus > limbischen System> Cortex, in der Hypophyse konnte keine Umwandlung Δ 4 → Östron gemessen werden.

Über die gleichzeitig erhöhte Aktivität von Cerebrum und Cerebellum und die gefundenen positiven Korrelationen zwischen der Δ4Bildung des Hypothalamus un derjenigen dieser Gewebe gilt entsprechend das schon weiter oben gesagte.

+ Eine ausführliche Darlegung und Diskussion der bei Tieren u. menschl. Foeten gefundenen Ergebnisse findet sich auf Seiten 41 - 43 und Seiten 61 - 65.

Androstandiol

Dieses aus der Weiterverstoffwechslung von DHT entstandene Steroid wird im menschlichen Hypothalamus in deutlich höheren Maße gebildet als in Cerebrum und Cerebellum, während sich bei seinem Vorläufer, dem DHT, die entsprechenden Gewebsunterschiede nicht so deutlich zeigten.

Läßt man den außergewöhnlich hohen Wert bei Foet 15 einmal außer acht, so zeigt die Umwandlung zu Androstandiol die geringste Konversionsrate. Dies könnte aber daran liegen, daß nach 4 stündiger Inkubation noch nicht genügend DHT zur Weiterverstoffwechslung zur Verfügung steht. . Deshalb sind diese Ergebnisse besonders zurückhaltend zu werten.

Dennoch ist die gefundene Korrelation zwischen den hypothalamischen Werten und denen von Cerebrum und Cerebellum bemerkenswert. Ferner wiederum die erhöhte Umwandlung zwischen SSW 12 - 18, die allerdings nicht unbedingt durch erhöhte Enzymaktivität bedingt sein muß, sondern auch durch das erhöhte Substratangebot in dieser Zeit zustenade gekommen sein könnte.

Über die Rolle des Androstandiols bei der sexuellen Differenzierung des Neuroendokrinum liegen bisher kaum Beiträge vor, besonders ist ungeklärt, ob der Metabolit Abbauprodukt oder selbst aktiv in Bezug auf neuroendokrine Differenzierungsvorgänge ist.

VII. Zusammenfassung

Mit der Doppelisotopenmethode wurdenbei 12 männlichen und 3 weiblichen menschlichen Foeten simultan die Umwandlungsraten von Testosteron zu DHT, Androstandiol und Δ 4 Androstendion als Maß der jeweiligen enzymalen Aktivität gemessen. Die Entwicklungsstadien erstreckten sich von der 8. bis zur 24. SSW.
Untersucht wurden Homogenisate von foetalem Cerebrum, Cerebellum und Hypothalamus.
Folgende Konversionsraten (± sem) wurden gefunden:

	Hypothalamus	Cerebrum	Cerebellum
DHT	0,7778±0,7009 %	0,6536±0,7626%	0,5880±0,3730%
DHT ♀	0,7708±0,5253%	0,6597±0,2511%	0,3711%
A.Diol	0,8843±0,3623%	0,1660±0,2250%	0,1023±0,0873%
" ♀	2,8958±2,7273%	0,1200±0,0512%	0,1898%
Δ 4	2,0537±1,9208%	2,3400±1,9659%	1,3056±0,7227%
" ♀	2,3144±0,8908%	2,3192±1,0362%	0,8680%

Signifikante Unterschiede zwischen den Geweben bezogen auf einen Metaboliten wurden wegen der zu geringen Anzahl der untersuchten Foeten und der zu großen Streuung der Ergebnisse nicht gefunden.
Der zeitliche Verlauf der UWR zeigte für die männlichen Foeten in allen Fällen eine erhöhte Enzymaktivität um SSW 14 - 16.
Eine positive Korrelation der UWR von Hypothalamus mit denen von Cerebrum und Cerebellum wurde für alle Metaboliten gefunden.
Die Methodik wird ausführlich dargestellt. Anhand der referierten tierexperimentellen Ergebnisse und denen, die bei menschlichen Foeten gewonnen wurden, wird das Konzept der neuroendokrinen, geschlechtsspezifischen Differenzierung unter Hormineinfluß dargestellt und unter Eineziehung der im experimentellen Teil gewonnen-

nen Ergebnisse deren Bedeutung für die Entwicklung eines solchen Konzeptes für die Differenzierung des menschlichen Neuroendokrinum diskutiert.

Es wurden gewichtige Anzeichen gefunden, die dafür sprechen, daß das Konzept der neuroendokrinen Differenzierung auch für den Menschen gilt. Welcher Metabolit dabei die gewichtigste Rolle spielt, muß Gegenstand künftiger Forschung bleiben.

L i t e r a t u r

1. Abramovich, P.R; Rowe, P; J.Endocr.56 S.621 1973
2. Alklint, T; Norgren, A; Acta Endocrinol 66 S.720 1971
3. Arai, Y; Endocrinol Japon 19 S. 389 1972
4. Arai, Y; Endocrinol Japon 21 S. 121 1974
5. Barley, J; Ginsburg, M; Mc Lusky, N; Thomas, P; Nature 252 S. 259 1974
6. Barraclouch, C.A; Gorski, R.A; Endocrinology 68 S. 68 1961
7. Barraclouch, C.A; Gorski, R.A; J. Endocrin. 25 S. 175 1962
8. Bearn, J; Acta Paed. Hung. 9 S. 159 1968
9. Beyer, C; Jaffe, R.B; Gay, L.V. Endo Vol. 91 S. 1373 1972
10. Beyer, C; Widal, N; J. Endocr. 51 S. 401
11. Beyer, C; Morali, G; Cruz, M.L; Endo 89 S.1158 1971
12. Blizzard, R; Albert, M; J.Paediatr. 48 S. 782 1956
13. Butenandt, O; Forster, CH; Clin Pädiat 186 S.475 1974
14. Carrick, J.A; Ryan, K.J; et al Endocrinoloy 100 S. 250 1977
15. Challis, J; Naftolin, F; Davies, J; Ryan, K.J; Subcellular Mechanisms in Reproductive Neuroendocrinology; Naftolin Ryan Davies (eds) Amsterdam Chapter 12 1976
16. Chamberlain, J; Rogers,A.W; J.Seroid Biochem 3 S.947 1972
17. Clemens, C; Gorski, R; Stryne, J; Phys.Behav. 5 S. 673 1970
18. Clements, J.A; Reyes, F; Winter, J; Faiman, C; J. Clin. Endocrin. Metab. 42 S. 9 1976
19. Conner, R.R; Levine, S;im: Aggressive Behaviour Garattini, S. (ed) Amsterdam 1969
20. Dantchakoff, V; Acad. Sci. Paris S. 624 1938

21. Davies, J; Naftolin, F; Ryan, K.J;
Advances in Bioscience 15 S. 89 1975

22. Davies, J; Naftolin, F; Ryan, K.J;
Steroids 25 S. 591 1975

23. Davies, J; Naftolin, F; Ryan, K.J; Sin, J;
J.Clin.Endocrin.Metab 40 S.909 1975

24. Davies, J; Naftolin, F; Ryan, K.J; Sin,J;
a.a.O Capter 13

25. Denef, C; Endo 94 S. 1577 1974

26. Diez D'Aux, R; Murphy,B.E; J.Steroid Biochem 5 S.207 1974

27. Dörner, G; Endo 61 S. 107 1963

28. Dörner, G; in: Hormones and Brain Function Budapest S. 47 19471

29. Dörner, G; Endo 61 S. 107 1973

30. Dorfman, R; Ungar, F; Metabolism of Steroid Hormones N.Y. 1965

31. Dufau, M; Catt, K; Izuvahua, T; Endo 90 S.1032 1972

32. Edwards, P.A; Science 161 S. 1027 1968

33. Edwards, S; Phys. and Behav. 6 S. 223 1971

34. Ehrhardt, A.A; in: Topics in Psychoneuroendocrinology N.Y. 1975

35. Erhard, A; Epstein, R; Money, J; John Hopkins Med. J. 122 S. 160 1968

36. Everett, J; Am.Rev.Physiol. 31 S. 383 1969

37. Feder, H; Naftolin,F; Ryan,K.J; Endo 94 S.136 1974

38. Felder, H.H; J. Endocrin. 51 S. 241 1971

39. Felder,H.H; Whalen,R.E; Science 147 S. 306 1964

40. Fischman, J; Naftolin, F; Davis, J; Ryan, K.J;
Petro,Z; J.Clin.Endocrinol Metab 42 S.177 1976

41. Flerko, B; in Neuroendocrinology Vol I N.Y. 1966

42. Flores, F; Naftolin, F; Ryan, K.J; White, R;
Science 180 S. 1074 1973

43. Flores et al: Neuroendocrinology 11 S. 177 1973

44. Fox, T.O; Nature 258 S. 441 1975

45. Furmann, R.H; in Salhanick, Kipnis, Vande Wiele (Hrsg) metabolic Effects of Gonadol Hormones and Contraceptive Steroids N.Y. London 1969

46. Gorski, R.A; Am. J. Physiol. 205 S. 842 1963

47. Gorski, R.A; in: Hormones and Brain Function Budapest S. 27 1971

48. Gorski, R.A; Wagner, J.W; Endocrinology 76 S.226 1965

49. Gorski, R; Endo 82 S. 1001 1968

50. Gorski, R; Barraclough,L; Endo 73 S. 210 1963

51. Gorski, R.A; in Frontiers of Neuroendocrinology London 1971

52. Goy, R; Endocrinology and Human Behaviour; London S. 12 1966

53. Goy, R.W; Phoenix, C.H; in: Sanger/Gorski (eds) Steroid Hormons and Brain Function; Berkely S. 193 1972

54. Grady, K; Phoenix, C; Young, W; J.comp.physiol, Psychol 59 S. 176 1965

55. Grady, K.L; et al; Comp.Physiol.Psychol.59 S.176 1975

56. Gustafsson; Steinberg; Science 191 S. 203 1976

57. Halász, B; Gorski,L.A; Endocrinology 80 S.968 1967

58. Harris, G.W; Endo 75 S. 624 1964

59. Husmann: die Sexualhormone Köln 1976

60. Huthaniemi, J; Ikonen, M; Vihko, R; Biochem.biophys. Res. Comm. 38 S. 1715 1970

61. Jaffe, R.B; Steroids 14 S. 483 1969

62. Jaffe, R.B; Klye, W.R; J.Clin.Endocrinol.Metab.39 S.850 1974

63. Jivasek, J; Development of the Genital System and male Pseudohermaphrodism Baltimor + London S. 10 1971

64. Johnston, P; Davidson,J; Hormones and Behaviour 3 S. 345 1972

65. Jost, A; Recent Progr. Horm.Res. 8 S. 379 1953

66. Jost, A; Harvey Lect 55 S. 201 1960

67. Jouan et al J.Seroid Biochem 2 S. 2231 1971

68. Judd, H; Hamilton,C; Barlow, J; Kliman, B; Proc. 52nd Mtgo Endocrin.Society 1973

69. Karlson, P; Kurzes Lehrbuch der Biochemie 8. Aufl. Stuttgart 1972

70. Kato, O; Endocrin. jap. 20 S. 641 1971

71. Kato, Onouchi,T; Endocrin. jap. 20 S.429 1973

72. Kato, J; Onouchi,T; Endocrin. jap. 20 S.641 1973

73. Kato, J; Atsumi,Y; Inaba,M; J.Biochem 70 S.1051 1971

74. Kato, J; Atsumi,Y; Inaba,M; Endo 94 S. 309 1974

75. Kawashima, S; J.Fac.Sci.Univ.Tokyo IV 9 S.117 1960

76. Keidel, W.D; Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie 3. Aufl. Stuttgart 1973

77. Kingsly, T.R; Bogdanove, E.M; Endo 93 S. 1398 1973

78. Kniewald, Z; Marsa, R; Martini, L; in: Hormon. Steroids S. 784 Amsterdam 1971

79. Knörr, Beller, Lauritzen; Lehrbuch der Gynäkologie Heidelberg N.Y. 1972

80. Knörr, Beller, Lauritzen; Kurzgefaßes Lehrbuch der Gynäkologie Heidelberg

81. Korenbrot, C.C; Paup, P.C; Gorski, R.A; Endo Vol 97 S. 709 - 717 1975

82. Lieberburg, J; Mc Ewen, B; Brain Res.85 S.165 1975

83. Lieberburg, J; Mc Ewen, B.S; Endo 100 S.588 1977

84. Lieberburg, J; Mc Lusky, N.J; Mc Ewen, B; Endo 100 S. 598 1977

85. Lloyd,v.,R; Karavolas,H.J; Endo Vol 97 S.517-526 1975

86. Lobl, R; Gorski, R; Endocrinology 94 S. 1325 1974

87. Ludwig, E; Arch. klin. exp. Derm. 2/9 1964

88. Lupta, D; Zarzycki,J; Rager,K; Steroids 57 S.33 1975

89. Luttge, W; Whalen,R; Hormon.Behav. 1 S. 265 1970

90. Mc Donald, P; Doughty, C; Endocrinol 61 S.95 1974

91. Mc Donald, P.G; J. Reprod. Fert 25 S. 309 1971

92. Mc Donald, P.G; Doughty J.Endocrinol 55 S.455 1972

93. Mc Ewen, B; in: Subcellular Mechanism (s. Nr.15) a.a.O Chapter 14

94. Mc Ewen, B.S; Pfaff, D.W; Brain Res. 21 1970

95. Maric, D; Tadic, R; Miline, R; Neuroendocrinology 15 S. 92 1974

96. Marsa, R; Stupnicka, E; Kniewald, N; Martini, L; J. Steroid Biochem. 3 S. 385 1972

97. Martini, L; a.a.O. Chapter 16

98. Massa, P; Justo, S; Martini, L; in: Sex Endocrinology of the Perinatal Period Paris S.219 1974

99. Naftolin et al; Rec.Progr.Hormon.Res.31 S.295 1975

100. Naftolin, F; Ryan, K.J; et al Rec.Progr.Horm.Res.31 S. 295 1975

101. Naftolin, F; Ryan, K.J; Petro, Z; J.Clin.Endocr. Metab. 33 S.368 1971

102. Naftolin, F; Ryan, K.J; Petro, Z; J.Endocrin 51 S. 795 1971

103. Naftolin, F; Ryan, K.J; Davies, J; a.a.O.Chapter 17

104. Naftolin, F; Ryan, K.J; Davies, J, Petro, Z; Advances in Biosc. 15 S. 105 1974

105. Naftolin, F; Ryan, K.J; Davies, J; Petro, Z; Kuhn,M; Advances in Biosc. 15 S. 105 1975

106. Naftolin, F; Ryan, K.J; Davies, J; Reddy, V; Flores,F; Petro,Z; Rec.Progr.Horm.Res. S.295 1975

107. Naftolin, F; Ryan, K.J. Davies, J; Reddy, V; Flores,F; Petro,Z; Kuhn Rec.Progr Horm.Res. 31 S. 295 1975

108. Netzer, R; Kahnt, F.W; Experimenta 21 1965

109. Neumann et al; Rec.Progr.Horm.Res.26 S. 337 1970

110. Neumann, F; Steinbeck, H; Handbuch der Experimentellen Pharmakologie S.235 1974

111. Neumann, F; Elger, W; Endo 50 S.209 1966

112. Neumann, F; Steinbeck, H; Elger, W; Sexual-differenzierung in: Symp.dtsch. Ges. Endokrin. 16 1970

113. Pérez et al Steroide 19 1971

114. Pérez et al J.Steroid Biochem 5 S.391 1974

115. Peterson, N.T; Midgley, R.A; Jaffe, R.B; J. Clin. Endocrin. 28 S. 1473 1968

116. Piper, W; Innere Medizin Berlin, Heid.,N.Y. 1974

117. Plapinger, Mc Ewen; Endo 93 S. 1119 1973

118. Plapinger, C; Mc Ewen, B; in: Biolog.Determinants of Sex Behav. N.Y. 1970

119. Plapinger, L; Mc Ewen, B.S; Clemens, L.E; Endo 93 S. 1129 1973

120. Reddy, V; Naftolin, F; Ryan, K.J. Endocrinology 92, S. 589 1973

121. Reddy, V; Naftolin, F; Ryan, K.J; Endocrinology 94 S. 117 1974

122. Reyes, F; et al J.Clin.Endocrin Metab 38 S.612 1974

123. Reyes, F; et al J.Clin.Endocrin Metab 37 S. 74 1973

124. Reyes, F; Winter, J; Fairman, C; J.Endocr. Metab. 37 S. 77 1973

125. Ross, G.T; Fertil Steril. 25 S. 522 1974

126. Rummelbaum, B; Zander, J; Res.Steroids V S.315 1973

127. Ryan, K; Naftolin, T; Reddy, V; Flores, F; Petro, Z; Am.J.Obst.Gyn. 111 S.454 1972

128. Samperez, S; Thieulant, M.L; Mercier, L; Jouan,P; Steroid. Biochem. 5 S. 911 1974

129. Santen, R.J; J.Clin.Invest 56 S. 155 1975

130. Sar, M; Stumpf, W.E; Endo Vol. 92 S. 631 1973

131. Schindler, A.E; Am J. Obstet.Gyn 123 S.265 1975

132. Schindler, A.E; J.Steroid Biochemistry 7 S. 97 1976

133. Schindler, A.E; Ebert, A; Friedrich, E; J.Clin.Endocr. 35 S. 627 1972

134. Schindler, A.E; Buck, W; Pflüger, H; Oh, R; Winkler, U; König, P.A; Friedrchs,E; Res. Steroids V S. 145 1973

135.

136. Schirren: Fertilitätsstörungen des Mannes Stuttgart 1961

137. Scriba, P.C; von Werder, K; Hypothalamus und Hypophyse in: Siegenthaler, W; (Hrsg) Klinische Pathophysiologie Stuttgart 1973

138. Siitri, W; J.Clin.Endocrin.Metab. 38 S.113 1974

139. Society for Gyn.Invest; Concurrent Session 13 1976

140. Steinberger, E; Phys.Rev. 51 1971

141. Stern, J.M; Gen.Comp.Endocr. 18 1972

142. Stern, J.M; Eisenfeld, A.J; Endocrinology 88 S. 1117 1971

143. Stern, M.D; Sing, W; Coutts, J; Mc Noughton, M; Salomon, S" J.Clin.Endocr.Metab 40 S. 1057 1975

144. Stroll, S; Robinson, J; Goy,R; Steroids 25 S.203 1975

145. Stumpf, W; Am.Zoologist 11 S.725 1971

146. Stumpf, W.E; Z. Zellforschung 92 S.23 1968

147. Stumpf, W.E; Amer. J.Anat. 129 S. 207 1970

148. Stumpf, W.E; Fed. Proc. 30 S. 309 1971

149. Stumpf, W.E; m: The Neurobiology of the Amygdala Plenum Pub.Corp. N.Y. 1973

150. Stumpf, W.E; Baerwald, C; Sar, M; in: Basic Actions of Sex Steroids on Target Organs Basel 1971

151. Sutherland, S; Gorski, R; Anat.Rec.166 S.386 1970

152. Tamm, J; Teststeron, Stuttgart 1968

153. Tamm, J; Testes in: Siegenthaler, W (Hrsg) Klin.Pathophysiologie Stuttgart 1973

154. Tamm, J; Testes in: Siegenthaler, W (Hrsg) Klin. Pathophysiologie Stuttgart S. 358 1974

155. Telegdy, G; Hormones and Brain Function Budapest S. 109 1973

156. Thieulant, M.L; Nguyen, Semperez,S; Jouan, P; Biochemie 55 S. 991 1973

157. Thieulant, M.L; Mercier, L; Semperez, Z.S; Jouan,P; J.Steroid Bioch.6 S.1257 1975

158. Tonutti et al: Die männliche Keimdrüse Stuttgart 1960

159. Vida, J; Androgens and anabolic Agents Academic Piers, N.Y. 1965

160. Walker, P.A; Money, J; Hormones 3 S. 119 1972

161. Weisz, J; Gibbs,C; Endocrinology 94 S. 616 1974

162. Weisz, J; Gibbs,C; Neuroendocrinology 14 S.77 1974

163. Whalen, R.E; Luttge, W.G; Endo 89 S. 1320 1971

164. Williams-Ashman, H.G; Reddy, A.H; Anal.Rev. Physiol. 33 S. 31 1971

165. Wilson, J; Lasnitzki; Endocrinology 89 S.659 11971

166. Yazaki, J; An.not.Zool.Jap.331 S. 217 1960

DANK

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. A.E. Schindler für die wissenschaftliche Betreuung dieser Arbeit, Frau Bärbel Lerch für die praktische Anleitung und Hilfe bei der Durchführung der Experimente, meinen Kollegen Georg Winkler und Rainer Kersten für die in vieler Hinsicht hilfreiche Zusammenarbeit sowie Herrn Dr. Rietsch vom biometrischen Institut der Universität Tübingen für die statistische Auswertung. - Besonderer Dank gebührt meinem Vater, der die mühsame Schreib- und Redaktionsarbeit auf sich genommen hat.

Mein Lebenslauf

Am 3.9.1952 wurde ich, Gerd B ö n n e r , als Sohn des inzwischen pensionierten Bundesbahn-Oberamtsrats Harald Bönner und seiner Ehefrau Ruth, geb. Müller in Stuttgart geboren.
Am 14.6.71 bestand ich am Zeppelin-Gymnasium in Stuttgart die Reifeprüfung und begann im WS 1971/72 das Studium der Medizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Das praktische Jahr absolvierte ich in dem Kreiskrankenhaus Reutlingen (Inneres und Chirurgie) und in der Universitäts-Hautklinik Tübingen.
Die Ärztliche Prüfung bestand ich am 16.10.1978 an der Universität Tübingen.
Ich beabsichtige, Facharzt für Pädiatrie zu werden.